

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005年4月21日 (21.04.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/035534 A1(51) 国際特許分類: C07D 487/08, A61K 31/55, 45/00,
A61P 37/08, 13/12, 1/16, 1/18, 19/02, 11/02, 27/02, 1/04,
9/10, 7/00, 11/06, 17/00, 37/06, 31/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/014864

(22) 国際出願日: 2004年10月7日 (07.10.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-349033 2003年10月8日 (08.10.2003) JP
特願2004-266040 2004年9月13日 (13.09.2004) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町
二丁目1番5号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 市下 広
(HABASHITA, Hiromu) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三
島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株
式会社内 Osaka (JP). 鈴木 亮 (SUZUKI, Ryo) [JP/JP];
〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番
1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 柴山 史
朗 (SHIBAYAMA, Shiro) [JP/JP]; 〒3004247 茨城県
つくば市和台17番地2 小野薬品工業株式会社内
Ibaraki (JP). 谷廣 達也 (TANIHIRO, Tatsuya) [JP/JP];
〒3004247 茨城県つくば市和台17番地2 小野薬
品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 金子 陽輔 (KANEKO,
Yousuke) [JP/JP]; 〒3004247 茨城県つくば市和台
17番地2 小野薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 江
頭 啓 (EGASHIRA, Hiromu) [JP/JP]; 〒6188585 大阪
府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業
株式会社内 Osaka (JP). 西山 英児 (NISHIYAMA, Eiji)
[JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目
1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 山脇
桂 (YAMATSUTA, Katsura) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業
株式会社内 Osaka (JP). 藤田 節子 (FUJITA, Setsuko)
[JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目
1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).(74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒5300003 大阪府
大阪市北区堂島2丁目1番27号 桜橋千代田ビル
5階 Osaka (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

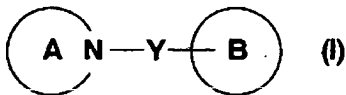
規則4.17に規定する申立て:

— AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT,

[続葉有]

(54) Title: HETEROCYCLIC BICYCLO RING AND HETEROCYCLIC TRICYCLO RING COMPOUNDS AND DRUGS COM-
PRISING THE SAME

(54) 発明の名称: 複素ビシクロ環および複素トリシクロ環化合物およびその医薬

(57) Abstract: Among compounds represented by the following general formula:
[Chemical formula 1] (I) compounds having antagonism to CXCR3 are useful in
preventing and/or treating CXCR3-mediated diseases such as inflammatory or al-
lergic diseases, metabolic or endocrine diseases, cancer, infectious diseases or dis-
eases accompanying infection; and compounds having 11 β -HSD1 inhibitory ef-fect are useful in preventing and/or treating diseases caused by the production of cortisol such as type II diabetes, impaired glucose
tolerance, hyperglycemia, insulin resistance, lipid metabolic error, lipemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, obesity, athelo-
matous arteriosclerosis, syndrome X, Cushing's syndrome, hypertension, cognitive impairment, memory impairment, depression,
anxiety, dementia, Alzheimer's disease, osteoporosis, glaucoma or immune diseases.

[続葉有]



LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))
 — USのみのための発明者である旨の申立て (規則4.17(iv))

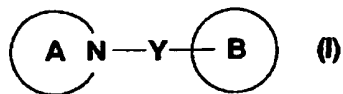
添付公開書類:
 — 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

式

【化1】



で示される本発明化合物のうち、CXCR3拮抗作用を有する化合物は、CXCR3介在性疾患、例えば、炎症・アレルギー性疾患、代謝・内分泌系疾患、癌疾患、感染症または感染に伴う疾患等の予防および／または治療に有用であり、11β-HSD1阻害作用を有する化合物は、コルチゾール産生に起因する疾患、例えば、II型糖尿病、耐糖能異常症、高血糖症、インスリン抵抗性、脂質代謝異常症、異脂肪血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、肥満、アテローム性動脈硬化症、シンドロームX、クッシング症候群、高血圧症、認識障害、記憶障害、鬱病、不安症、痴呆症、アルツハイマー病、骨粗鬆症、緑内障、免疫疾患等の予防および／または治療に有用である。

明 細 書

複素ビシクロ環および複素トリシクロ環化合物およびその医薬

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品として有用な複素ビシクロ環および複素トリシクロ環化合物に関する。

背景技術

[0002] ケモカインは、白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の強い内因性塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞や体細胞の移動にも関わると考えられている。

血球細胞は種々のサイトカインによってその分化、増殖および細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟などはある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞がある特定の部位に移動、集積して、一連の炎症や免疫反応が起こる。従って、細胞の分化、増殖や死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要不可欠な現象である。

[0003] ケモカインは、Gタンパク質共役型7回膜貫通型受容体に属する特異的細胞表面レセプターに結合する。これは、「ケモカイン受容体」と称される。ケモカインは、ケモカイン受容体と結合することにより、会合した複合Gタンパク質を通じて細胞内シグナルを活性化する。その結果、細胞形状における変化、細胞内遊離カルシウムイオン濃度の一過性の上昇、顆粒球開口分泌、インテグリン上方制御、生理活性脂質(例えば、ロイコトリエン)の産生、およびロイコトリエン活性化に関連する呼吸器系障害等の細胞、組織または器官の機能変化をもたらす。ケモカイン受容体(例えば、CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CX₃CR1およびXCR1等)は、炎症性疾患および免疫調節系の障害に起因する疾患(喘息およびアレルギー性疾患、ならびに自己免疫疾患(例えば、慢性関節リウマチおよびアテローム性動脈硬化))の重要なメディエーターとして関連づけられている。

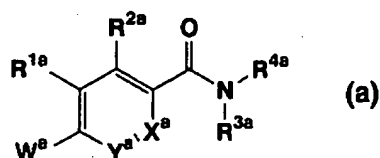
- [0004] ケモカイン受容体の一種であるCXCR3は、IFN- γ により誘導される3種のケモカイン、IP-10、Mig、I-TACの共有レセプターである。そのうち、IP-10はT細胞が浸潤する種々の炎症の場において大量に発現している。また、CXCR3は、T細胞（特にTh1細胞）、B細胞、NK細胞などに発現している。T細胞は、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症またはI型糖尿病のような自己免疫疾患に関与している。また、乾癬のような免疫性炎症性疾患においてもT細胞の浸潤が起こる。さらに気管支喘息のようなアレルギー性疾患や移植臓器の拒絶反応にもT細胞が関与している。すなわち、CXCR3拮抗剤は、CXCR3を介したT細胞の遊走を阻害し、T細胞の集積を抑制することができるため、上記の疾患に有効である。また、腫瘍、とくに悪性腫瘍におけるB細胞にCXCR3が発現することが報告されている。そのため、CXCR3拮抗剤は、癌の免疫治療、特に癌転移抑制に有効である。
- [0005] 以上のことから、CXCR3拮抗作用を有する化合物は、炎症・アレルギー性疾患[例えば、全身性炎症反応症候群(SIRS)、アナフィラキシーあるいはアナフィラキシー様反応、アレルギー性血管炎、肝炎、腎炎、腎症、脾炎、鼻炎、関節炎、炎症性眼疾患(例えば、結膜炎等)、炎症性腸疾患(例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病、好酸球性胃腸症等)、脳・循環器系疾患(例えば、動脈硬化症、血栓症、虚血／再還流障害、再狭窄、梗塞等)、呼吸器系疾患(例えば、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、喘息、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等)、皮膚疾患(例えば、皮膚炎(例えば、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、掻痒症等)等)、自己免疫性疾患(例えば、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、糸球体腎炎、シェーグレン症候群等)、移植臓器拒絶反応等]、代謝・内分泌系疾患[例えば、糖尿病等]、癌疾患[例えば、悪性新生物(例えば、白血病、固形癌および癌転移等)等]、感染症または感染に伴う疾患[例えば、ウィルス性疾患(例えば、後天性免疫不全症候群、SARS等)、エイズ痴呆症等]等に対する予防および／または治療剤としての利用が挙げられる。
- [0006] 現在までにCXCR3拮抗作用を有する低分子化合物として幾つかの化合物が報告されている(特許文献1-3参照)。

一方、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(以下、11 β -HSDと略す。)は

糖質コルチコイドを制御する酵素であり、不活性型糖質コルチコイド(ヒトではコルチゾン)を活性型糖質コルチコイド(ヒトではコルチゾール)に変換する酵素を 11β -HSD1、活性型糖質コルチコイドを不活性型糖質コルチコイドに変換する酵素を 11β -HSD2という。コルチゾールは糖新生、インスリンによる糖取込みおよび解糖阻害、脂肪分化、アンギオテンシノーゲン産生または骨形成抑制等の生理作用を有し、生体内で重要な役割を担っている。しかし、過剰なコルチゾールは、耐糖能異常、脂質代謝異常、骨形成阻害、脂肪細胞由来生理活性物質の過剰分泌等に起因する様々な病態の原因となることが知られている。コルチゾール産生によって引き起こされる疾患として、例えば、II型糖尿病、耐糖能異常症、高血糖症、インスリン抵抗性、脂質代謝異常症、異脂肪血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、肥満、アテローム性動脈硬化症、シンドロームX、クッシング症候群、高血圧症、認識障害、記憶障害、鬱病、不安症、痴呆症、アルツハイマー病、骨粗鬆症、緑内障、免疫疾患等が挙げられる。また、 11β -HSD2ノックアウトマウスでは、生後48時間以内に死亡したり、重度高血圧、低カリウム血症等を引き起こすことが報告されている。以上のことから、 11β -HSD1を選択的に阻害する化合物は、コルチゾールの過剰産生を抑制し、副作用の少ない上記疾患の予防および／または治療剤となりうることが考えられる。

[0007] 11β -HSD1阻害作用を有する化合物としては、一般式(a)

[化1]



(式中、 R^{1a} および R^{2a} はそれぞれ独立して水素原子、シアノ基、ハロゲン基等を表わし、 R^{3a} は置換されていてもよい低級アルキル等を表わし、 R^{4a} は置換されていてもよいヘテロ環等を表わし、 R^{3a} および R^{4a} は結合している窒素原子と一緒に、置換されていてもよく、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい、縮合二環式環状基を表わし、 W はアリール等を表わし、 X ^aおよび Y ^aはそれぞれ独立してCHまたは窒素原子を表わす。)で示される化合物が開示されている(特許文献4参照)。

特許文献1:国際公開第02/085862号パンフレット

特許文献2:国際公開第02/083143号パンフレット

特許文献3:国際公開第01/16114号パンフレット

特許文献4:国際公開第04/065351号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0008] 免疫疾患や炎症性疾患等の予防および／または治療剤として有用であり、安全な CXCR3拮抗剤または糖尿病等の予防および／または治療剤として有用な11 β -HSD1阻害剤を提供するものである。

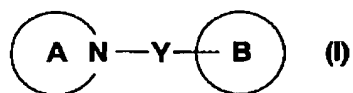
課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者らは、CXCR3拮抗作用を有する化合物を見出すべく、鋭意研究した結果、一般式(I)で示される化合物が、ケモカイン拮抗作用、なかでも優れたCXCR3拮抗作用を有することを見い出した。さらに驚くべきことに、一般式(I)で示される化合物の中には、11 β -HSD1阻害作用を有する化合物も含まれることを見だし、本発明を完成した。

- [0010] すなわち本発明は、

1. 一般式(I)

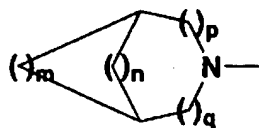
[化2]



(式中、環Aはさらに窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでもよく、置換基を有していてもよい複素ビシクロ環または複素トリシクロ環を、環Bはさらに置換基を有していてもよい環状基を、Yは結合手または主鎖の原子数1-4のスペーサーを表わす。)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ、

2. 環Aが、置換基を有していてもよい

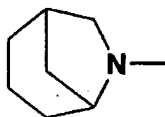
[化3]



(式中、 m および n はそれぞれ独立して1～6の整数を、 p および q はそれぞれ独立して0または1～6の整数を表わす。ただし、 p と q の和は6以下である。)である前記1記載の化合物、

3. 環Aが、置換基を有していてもよい

[化4]



である前記1記載の化合物、

4. 環Bが環状炭化水素である前記1記載の化合物、

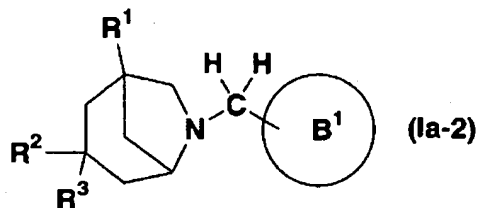
5. Yが水素結合受容基を含む主鎖の原子数1～4のスペーサーである前記1記載の化合物、

6. Yが—CO—である前記1記載の化合物、

7. Yがメチレン基である前記1記載の化合物、

8. 一般式(Ia-2)

[化5]

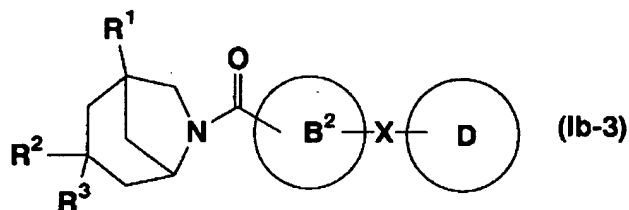


(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～8アルキル基を、環 B^1 はさらに置換基を有していてもよい環状炭化水素を表わす。ただし、6-(3, 5-ジメトキシベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、6-(2, 6-ジフルオロベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、6-(4-クロロベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、2-{4

—[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェニル}
—5, 6-ジヒドロイミダゾ[4, 5, 1-jk][1, 4]ベンゾジアゼピン-7(4H)-オン、1, 3,
3-トリメチル-6-(3-ニトロベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、6-ベンジ
ル-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン 塩酸塩、2-ヨード-6-メ
トキシ-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フ
ェノール、1, 3, 3-トリメチル-6-(3-フェノキシベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1
]オクタン、1-[(1R, 5S)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6
-イル]メチル}-2-ナフトール、6-(5-ブromo-2, 4-ジメトキシベンジル)-1, 3, 3-
トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、6-(4-メトキシ-2, 5-ジメチルベンジ
ル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、6-(4-メトキシ-3-メチ
ルベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、6-[(2-メトキ
シ-1-ナフチル)メチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、6
-ベンジル-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、6-[2-(アリル
オキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、1, 3, 3-
トリメチル-6-(4-ニトロベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、4-[4-(1,
3-ベンゾチアゾール-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-6-エチル-
2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゼン
-1, 3-ジオール、1-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イ
ル)メチル]-2-ナフトール、6-(5-ブromo-2-メトキシベンジル)-1, 3, 3-トリメチル
-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、メチル 4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシク
ロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾエートおよび6-(4, 5-ジメトキシ-2-ニト
ロベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタンを除く。)で示さ
れる前記3記載の化合物、

9. 一般式(Ib-3)

[化6]

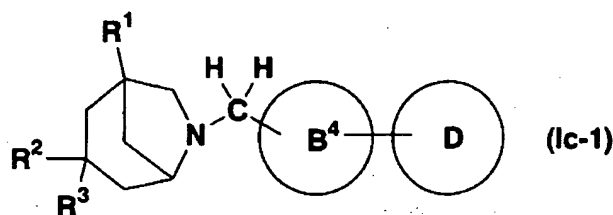


(式中、環 B^2 はさらに置換基を有していてもよい環状炭化水素を表わし、Xは結合手、 $-\text{CR}^{101}\text{R}^{102}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{101}-$ 、 $-\text{CONR}^{101}-$ 、 $-\text{NR}^{101}\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{101}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{102}-$ 、 $-\text{NR}^{101}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{101}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{101}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ を表わし、環Dは置換されていてもよい環状基を表わし、 R^{101} および R^{102} はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、その他の記号は前記8と同じ意味を表わす。ただし、1, 3, 3-トリメチル-6-[4-メチル-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンゾイル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、N-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]ベンゼンスルホンアミド、N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}-2-フラミド、N-(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]ベンゼンスルホンアミド、2, 4-ジクロロ-N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンズアミド、N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}チオフエン-2-スルホンアミド、4-(デシルオキシ)-N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンズアミド、2-クロロ-4, 5-ジフルオロ-N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンズアミド、1, 3, 3-トリメチル-6-(4-フェノキシベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、1-{4-[(2, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ピロリジン-2, 5-ジオン、4-クロロ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]ベンゼンスルホンアミド、6-[4-フルオロ-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)ベンゾイル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ

[3. 2. 1]オクタン、2-クロロ-5-ニトロ-N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド、4-フルオロ-N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド、2, 4-ジクロロ-N-{2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンズアミド、2-メチル-1-({3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}スルホニル)インドリン、2-{4-[(2, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン、4-ブromo-N-{2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド、1, 3, 3-トリメチル-6-(3-ニトロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、N-{2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}-2-フラミド、N-フェニル-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]ベンゼンスルホンアミド、1, 3, 3-トリメチル-6-(3-ニトロ-4-ピペリジン-1-イルベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(モルホリン-4-イルスルホニル)ベンゾイル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}-1, 2-ジヒドロアセナフチレン-5-カルボキサミド、4-メチル-N-{2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンズアミド、1, 2, 2-トリメチル-6-[4-メチル-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンゾイル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、4-クロロ-N-{2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド、N-{4-[(ジフルオロメチル)チオ]フェニル}-2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]アニリンおよびN-(4-メチルフェニル)-3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]ベンゼンスルホンアミドを除く。)で示される前記3記載の化合物、

10. 一般式(Ic-1)

[化7]



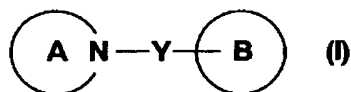
(式中、環B⁴はさらに置換基を有していてもよいフランまたはチオフェン環を表わし、その他の記号は前記8および9と同じ意味を表わす。)で示される前記3記載の化合物、

11. (1) 4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾニトリル、(2) 6-[4-(アリルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(3) 6-[(6-メトキシ-2-ナフチル)メチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(4) 6-[2, 4-ビス(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(5) 1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(6) 6-[3-フルオロ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(7) 6-[3-クロロ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(8) 1, 3, 3-トリメチル-6-[3-ニトロ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(9) 1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(2-ペンチニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(10) 6-[4-(3-ブチニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(11) 1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(3-ペンチニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(12) 1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(4-ペンチニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(13) 5-(2-プロピニルオキシ)-2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール、(14) 6-[2-メトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(15) 6-[2-クロロ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(16) 6-[2-エトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-

トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(17)6-[2-ブトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(18)6-(4-tert-ブチルベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(19)6-(シクロヘキシルカルボニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(20)1, 3, 3-トリメチル-6-(2-ナフトイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(21)6-[4-(ヘキシルオキシ)ベンゾイル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(22)6-(4-ブチルベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(23)6-(4-ブトキシベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(24)1, 3, 3-トリメチル-6-(4-プロピルベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、および(25)6-(4-エトキシベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタンからなる群から選ばれる前記1記載の化合物、

12. 一般式(I)

[化8]



(式中、すべての記号は前記1と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

13. ケモカイン受容体拮抗剤である前記12記載の医薬組成物、

14. ケモカイン受容体がCXCR3である前記13記載の医薬組成物、

15. CXCR3介在性疾患の予防および／または治療剤である前記14記載の医薬組成物、

16. 炎症・アレルギー性疾患の予防および／または治療剤である前記15記載の医薬組成物、

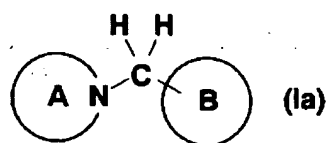
17. 自己免疫疾患の予防および／または治療剤である前記16記載の医薬組成物、

18. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと非ステロイド系抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、ステロイド

薬、免疫抑制薬、消炎酵素薬、軟骨保護薬、T細胞活性抑制薬、TNF α 阻害薬、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、IL-1阻害薬、IL-6阻害薬、インターフェロン γ 作動薬、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬およびケモカイン受容体拮抗薬から選択される1種以上とを組み合わせる医薬、

19. 一般式 (Ia)

[化9]



(式中、すべての記号は前記1と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる前記14記載の医薬組成物、

20. 11 β -HSD1阻害剤である前記12記載の医薬組成物、

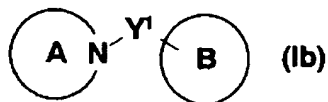
21. コルチゾール産生に起因する疾患の予防および/または治療剤である前記20記載の医薬組成物、

22. 糖尿病および/または糖尿病合併症の予防および/または治療剤である前記20記載の医薬組成物、

23. 前記1記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグとスルフォニル尿素系血糖降下薬、ビグアナイド系製剤、 α -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、DPP4阻害薬、GLP-1受容体作動薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬、PPARアゴニスト、フィブラート系薬剤および糖尿病合併症治療薬から選択される1種以上とを組み合わせる医薬、

24. 一般式 (Ib)

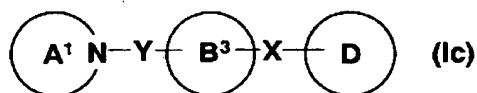
[化10]



(式中、 Y^1 は $-\text{CO}-$ を含有する主鎖の原子数1-4のスペーサーを表わし、その他の記号は前記1と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる前記20記載の医薬組成物、

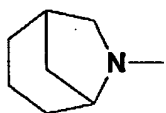
25. 一般式(Ic)

[化11]



(式中、環 A^1 はさらに置換基を有していてもよい

[化12]



を表わし、環 B^3 はさらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、その他の記号は前記1および9と同じ記号を表わす。)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる前記20記載の医薬組成物、

26. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるCXCR3を拮抗する方法、

27. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるCXCR3介在性疾患の予防および/または治療方法、

28. CXCR3拮抗剤を製造するための、前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの使用、

29. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における 11β -HSD1を阻害する方法、

30. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物にお

けるコルチゾール産生に起因する疾患の予防および／または治療方法、

31. 11β -HSD1阻害剤を製造するための、前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの使用に関する。

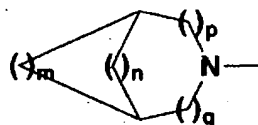
[0011] 環Aで示される「複素ビスクロ環」とは、一般式(I)の環Aにおいて表示されている窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～6個のヘテロ原子を含んでいてもよい、単環上の2点を一つの結合または1本の結合連鎖で架橋した二環性の環を表わす。

環Aで示される「複素トリシクロ環」とは、一般式(I)の環Aにおいて表示されている窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～6個のヘテロ原子を含んでいてもよい、ビスクロ環にさらに1本の結合連鎖を加えることによって生ずる三環性の環を表わす。

[0012] ここにおいて環Aは構造上可能な位置において二重結合を含んでいてもよい。

環Aとして好ましくは、

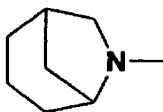
[化13]



(式中、mおよびnはそれぞれ独立して1～6の整数を、pおよびqはそれぞれ独立して0または1～6の整数を表わす。ただし、pとqの和は6以下である。)が挙げられる。該環は構造上可能な位置において二重結合を含んでいてもよい。好ましい環Aとして具体的には、例えば、6-アザビスクロ[3. 2. 1]オクタン、2-アザビスクロ[2. 2. 1]ヘプタ-5-エン、2-アザビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、2, 5-ジアザビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、2-オキサ-5-アザビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、2-アザビスクロ[3. 3. 1]ノナン、2-アザビスクロ[2. 2. 2]オクタン、3-アザビスクロ[3. 2. 2]ノナン、3-アザビスクロ[3. 3. 1]ノナン、3, 7-ジアザビスクロ[3. 3. 1]ノナンが挙げられる。

環Aとしてさらに好ましくは、

[化14]



が挙げられる。

- [0013] 環Aは任意の置換基を有していてもよい。任意の置換基は置換可能な位置に1〜10個、好ましくは1〜5個置換していてもよい。環Aの置換基としては、例えば、(1)置換基を有していてもよい炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい複素環基、(3)保護基を有していてもよいアミノ基、(4)例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1-4アルキルスルホニル基、(5)フェニルスルホニル基、(6)例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、(7)カルボキシ基、(8)シアノ基、(9)ニトロ基、(10)オキソ基、(11)チオキソ基、(12)保護基を有していてもよい水酸基、(13)保護基を有していてもよいメルカプト基、(14)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(15)置換基を有していてもよいスルファモイル基、(16)アルコキシカルボニル基(例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC1-6アルコキシカルボニル基等)、(17)スルホ基($-\text{SO}_3\text{H}$)、(18)スルフィノ基、(19)ホスホノ基、(20)アミノ基、(21)イミノ基、(22) $-\text{B}(\text{OH})_2$ 基、(23)例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル等のC1-6アシル基等が挙げられる。
- [0014] 環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、環状炭化水素基、例えばベンジル、フェニルエチル等のC7-16アラルキル基、例えばシクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、1-メチル-1-シクロヘキシルメチル等の(C3-8シクロアルキル)-(C1-4アルキル)基等が挙げられる。「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」としては、例えば「C1-8の脂肪族炭化水素基」等が挙げられ、「C1-8の脂肪族炭化水素基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等のC1-8アルキル基、例えばビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、

オクタトリエニル基等のC2-8アルケニル基、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基等のC2-8アルキニル基等が挙げられる。「環状炭化水素」としては、「不飽和環状炭化水素」または「飽和環状炭化水素」が挙げられる。「飽和環状炭化水素」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン等のシクロアルカン、さらに、例えばパーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロヘプタレン、スピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、スピロ[5. 5]ウンデカン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、アダマンタン、ノルアダマンタン等の「3-15員飽和環状炭化水素」等が挙げられる。「不飽和環状炭化水素」としては、例えばシクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン等のシクロアルケン、例えばベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン等の芳香族炭化水素、さらに、例えばペンタレン、インデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ヘプタレン、ビフェニレン、as-インダセン、s-インダセン、アセナフテン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタ-2-エン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタ-2-エン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタ-2-エン等の「3-15員不飽和環状炭化水素」等が挙げられる。

- [0015] 環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、(1)置換基(例えば、アミノ基、スルホ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキソ基、水酸基、メキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメキシ基等)を有していてもよい炭化水素基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(2)置換基(例えば、炭化水素基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、アミノ基、スルホ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキ

ソ基、水酸基、メキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アセチル基等)を有していてもよい複素環基、(3)アミノ基、(4)例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ等のC1-6アシルアミノ、(5)例えばメチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、1-カルバモイル-2-シクロヘキシルエチルアミノ、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノ、フェニルアミノ等の炭化水素基で置換された第1または第2アミノ基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わし、オキシ、アミノ、カルバモイル等で置換されていてもよい。)、(6)例えばメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等のC1-4アルキルスルホニルアミノ基、(7)フェニルスルホニルアミノ基、(8)例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1-4アルキルスルホニル基、(9)フェニルスルホニル基、(10)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(11)カルボキシ基、(12)シアノ基、(13)ニトロ基、(14)オキシ基、(15)チオキシ基、(16)水酸基、(17)例えばメキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、ベンジルオキシ等のC1-8アルコキシ基、(18)例えばシクロヘキシルオキシ等のC3-8シクロアルコキシ基、(19)例えばハロゲン原子等で置換されていてもよいフェノキシ基、(20)メルカプト基、(21)例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、t-ブチルチオ等のC1-4アルキルチオ基、(22)フェニルチオ基、(23)カルバモイル基、(24)N-ブチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル等のC1-8炭化水素基で置換されたアミノカルボニル基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」のうち、炭素数が1-8のものと同じ意味を表わす。)、(25)スルファモイル基、(26)例えばメチルアミノスルホニル等の炭化水素基で置換されたアミノスルホニル基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(27)例えばジメチルアミノエチルアミノスルホニル、ジメチルアミノプロピルアミノスルホニル等のアミノ基で置換された炭化水素基によって置換されたアミノスルホニル基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(

28) 例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC1-6アルコキシカルボニル基、(29)スルホ基($-\text{SO}_3\text{H}$)、(30)スルフィノ基、(31)ホスホノ基、(32)アミジノ基、(33)イミノ基、(34) $-\text{B}(\text{OH})_2$ 基、(35)例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC1-4アルキルスルフィニル、(36)例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル等のC1-6アシル基、(37)ベンゾイル、(38)ヒドロキシイミノ基、(39)例えばメチルオキシイミノ、エチルオキシイミノ等のアルキルオキシイミノ基等が挙げられる。「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、前記(1)から(39)から選ばれた1ないし5個の置換基を有していてもよく、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なってもよい。

[0016] 環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい複素環」、または環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としての「複素環基」における「複素環」とは、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1-7個のヘテロ原子を含んでいる単環、二環または三環式複素環を表わす。「複素環」としては、例えば「3-15員不飽和単環、二環または三環式複素環」、「3-15員飽和単環、二環または三環式複素環」等が挙げられる。

[0017] 「3-15員不飽和単環、二環または三環式複素環」としては例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール環等の芳香族単環式複素環、例えば、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、プタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等の芳香族縮合複素環、例えば、アゼピン、ジアゼピン、ピラン、オキセピン、チオピラン、チエピン、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドリジン、ジチアナフタレン、キ

ノリジン、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、キサントエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、テトラヒドロトリアジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、ジヒドロ- β -カルボリン、テトラヒドロ- β -カルボリン、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサインダン(ベンゾジオキソール)、ベンゾジオキサン(ジヒドロベンゾジオキシン)、クロマン、ベンゾジチ

オラン、ベンゾジチアン、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3', 4':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン、テトラヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 2'-フロ[2, 3- α][1, 3]ジオキサール、2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン、ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン、テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン環等の非芳香族不飽和複素環等が挙げられる。また、「3-15員飽和単環、二環または三環式複素環」としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン(アゼパン)、パーヒドロジアゼピン(ジアゼパン)、パーヒドロアゾシン(アゾカン)、アゾナン、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロチオピラン、パーヒドロチエピン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、パーヒドロベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、オクタヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン(デカヒドロイソキノリン)、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロ- β -カルボリン、パーヒドロアクリジン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキササン、ジチオラン、ジチアン、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン環等が挙げられる。

[0018] 環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい複素環」における「置換基」として

は、例えば、炭化水素基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、アミノ基、スルホ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、オキシ基、チオキシ基、水酸基、メキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アセチル基等が挙げられる。「置換基を有していてもよい複素環」は、前記から選ばれた1ないし5個の置換基を有していてもよく、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっているもよい。

環Aの置換基としての「保護基を有していてもよいアミノ基」における「保護基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、スルホ基、置換基を有していてもよい炭化水素基と結合したスルホニル基等が挙げられる。ここでの「置換基を有していてもよい炭化水素基」は前記環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

[0019] 環Aの置換基としての「保護基を有していてもよい水酸基」または「保護基を有していてもよいメルカプト基」における「保護基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基等が挙げられる。ここでの「置換基を有していてもよい炭化水素基」は前記環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

環Aの置換基としての「置換基を有していてもよいカルバモイル基」または「置換基を有していてもよいスルファモイル基」における「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基等が挙げられる。ここでの「置換基を有していてもよい炭化水素基」は前記環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

[0020] さらに、環Aの隣り合った原子に置換している置換基同士が互いに一緒になって、環を形成してもよい。置換基同士が互いに一緒になって形成される環としては、例えば、ベンゼン、シクロヘキサン、ピリジン、1, 3-ジオキソシクロペンタン等が挙げられる。置換基同士が互いに一緒になって形成される環は任意の1-5個の置換基で置換されていてもよい。この「置換基」は環Aにおける「置換基」と同じ意味を表わす。

環Aの置換基として好ましくは、置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。

[0021] 環Aで示される置換していてもよい複素ビシクロ環としては、例えば、1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタ-5-エン、2, 2-ジメチルヘキサヒドロ-4, 7-メタノ[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピリジン、2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、2-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、2-フェニル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、tert-ブチル 2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボキシレート、2-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸、エチル 2-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボキシレート、2-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-5, 6-ジカルボン酸、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-8H-1, 5-メタノピリド[1, 2-a][1, 5]ジアゾシン-8-オン、3-アザビシクロ[3. 2. 2]ノナン、2, 4-ジフェニル-3-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナンまたは2, 4-ジフェニル-3-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-9-オン環等が挙げられる。

[0022] 環Aで示される置換していてもよい複素トリシクロ環としては、例えば、4-アザトリシクロ[4. 3. 1. 1^{3,8}]ウンデカン環等が挙げられる。

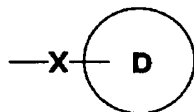
環Bで示される「環状基」とは、例えば同素環または複素環等が挙げられる。「同素環」としては、例えば「環状炭化水素」等が挙げられる。ここで「環状炭化水素」とは、前記環Aの置換基における「環状炭化水素」と同じ意味を表わす。環Bにおける「複素環」は、前記環Aの置換基としての「複素環」と同じ意味を表わす。

環Bとして好ましくは環状炭化水素、または5または6員の複素環が挙げられる。「環状炭化水素」としては、例えば前記環Aの置換基として記載されている「環状炭化水素」等が挙げられる。「5または6員の複素環」としては、前記環Aの置換基としての「複素環」のうち、5または6員のものが挙げられる。

[0023] さらに環Bとして好ましくはベンゼン、ナフタレン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘプタン、フランまたはチオフェン環が挙げられる。

環Bは任意の置換基を有していてもよい。任意の置換基は置換可能な位置に1〜10個、好ましくは1〜5個、より好ましくは1〜3個置換していてもよい。環Bの置換基としては、前記環Aの「置換基」と同様の置換基、または

[化15]



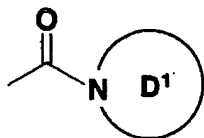
(式中、Xは結合手、 $-\text{CR}^{101}\text{R}^{102}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{101}-$ 、 $-\text{CONR}^{101}-$ 、 $-\text{NR}^{101}\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{101}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{102}-$ 、 $-\text{NR}^{101}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{101}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{101}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ を表わし、環Dは置換されていてもよい環状基を表わす。)が挙げられる。

- [0024] R^{101} および R^{102} はそれぞれ独立して、例えば、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基等が挙げられる。ここで、「置換基を有していてもよい炭化水素基」とは、前記環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。 R^{101} として好ましくは、水素原子が挙げられる。 R^{102} として好ましくは、水素原子またはC1-4アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたはそれらの異性体)が挙げられる。

Xとして好ましくは、結合手、 $-\text{O}-$ または $-\text{CO}-$ 等が挙げられる。

- [0025] 環Bの置換基として好ましくは、置換基(例えば、ハロゲン原子等)を有していてもよい炭化水素基(例えば、C1-8アルキル、C2-8アルケニル、C2-8アルキニル、フェニル、トリフルオロメチル等)、保護基を有していてもよいアミノ基(例えば、アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノ)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素等)、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、オキシ基、保護基を有していてもよい水酸基(例えば、水酸基、C1-8アルキルオキシ(例えば、メキシ、エトキシ、ブトキシ、ヘキシルオキシ等)、C2-8アルケニルオキシ(例えば、2-プロペン-1-イルオキシ等)、C2-8アルキニルオキシ(例えば、2-プロピン-1-イルオキシ、3-ブチン-1-イルオキシ、2-ペンチン-1-イルオキシ、4-ペンチン-1-イルオキシ等)、フェノキシ、ベンジルオキシ、トリフルオロメトキシ等)、保護基を有していてもよいメルカプト基(例えば、メチルチオ、t-ブチルチオ、トリフルオロメチルチオ等)、アルコキシカルボニル基(例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、または

[化16]



(式中、環 D^1 は置換基を有していてもよい含窒素複素環を表わす。)等が挙げられる。さらに、好ましくは、置換基(例えば、ハロゲン原子等)を有していてもよい炭化水素基(例えば、C1-8アルキル、C2-8アルケニル、C2-8アルキニル、フェニル、トリフルオロメチル等)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素等)または、保護基(例えば、置換基を有していてもよいC1-8アルキル、C2-8アルケニルまたはC2-8アルキニル等)を有していてもよい水酸基(例えば、水酸基、C1-8アルキルオキシ(例えば、メキシ、エトキシ、ブトキシ、ヘキシルオキシ等)、C2-8アルケニルオキシ(例えば、2-プロペン-1-イルオキシ等)、C2-8アルキニルオキシ(例えば、2-プロピン-1-イルオキシ、3-ブチン-1-イルオキシ、2-ペンチン-1-イルオキシ、4-ペンチン-1-イルオキシ等)フェノキシ、ベンジルオキシ、トリフルオロメキシ等)が挙げられる。

[0026] 環 D で示される「環状基」とは、例えば同素環または複素環等が挙げられる。「同素環」としては、例えば「環状炭化水素」等が挙げられる。ここで「環状炭化水素」とは、前記環 A の置換基における「環状炭化水素」と同じ意味を表わす。環 D における「複素環」は、前記環 A の置換基としての「複素環」と同じ意味を表わす。

[0027] 環 D^1 で示される「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」とは、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1-3個のヘテロ原子を含んでもよい複素環を表わし、例えば、3-15員含窒素複素環が挙げられる。「3-15員含窒素複素環」としては、「3-15員含窒素不飽和複素環」、「3-15員含窒素飽和複素環」が挙げられる。

[0028] 「3-15員含窒素不飽和複素環」としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、フェノチアジン、フェノキサジン、ペリミジン、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒド

ロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン等が挙げられる。また、「3-15員含窒素飽和複素環」としては、アジリジン、アゼチジン、アゾカン、アゾナン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、

パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロアクリジン、ジヒドロベンゾ[de]イソキノリン、ジオキサアザスピロ[4, 5]デカン、テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン環等が挙げられる。

- [0029] 環Dまたは環D'は任意の置換基を有していてもよい。任意の置換基は置換可能な位置に1-10個、好ましくは1-5個、より好ましくは1-3個置換していてもよい。環Dの置換基としては、前記環Aの「置換基」と同様の置換基が挙げられる。

Yで示される主鎖の原子数1-4のスペーサーは主鎖の原子が1-4個連なっている間隔を意味する。ここで「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば、1, 2-シクロペンチレンの原子数を2個、1, 3-シクロペンチレンの原子数を3個として数える。

- [0030] 「主鎖の原子数1-4のスペーサー」としては、例えば-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、置換基を有していてもよい窒素原子、および置換基を有していてもよい二価のC1-4脂肪族炭化水素基から任意に選択される1-4個を組み合わせてなる、主鎖の原子が1-4個連なっている二価基等が挙げられる。ここで「置換基を有していてもよい窒素原子」としては、-NH-の他、「-NH-」基中の水素原子が任意に、置換基を有していてもよい炭化水素基(炭化水素基は前記と同じ意味を表わす)に置換したものを表わす。ここで「置換基を有していてもよい窒素原子」における「置換基」としての、「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、(1)水酸基、(2)オキシ基、(3)チオキシ基、(4)ハロゲン原子、(5)シアノ基、(6)ニトロ基、(7)カルボキシ基、(8)例えばメキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等のC1-4アルコキシ基、(9)アミノ基、(10)C1-4炭化水素基で置換された第1または第2アミノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1-8個、好ましくは1-5個置換していてもよい。

- [0031] 「置換基を有していてもよい二価のC1-4脂肪族炭化水素基」における「二価のC1-4の脂肪族炭化水素基」としては、例えばC1-4アルキレン基(例えば-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-等)、C2-4アルケニレン基(例えば-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-、-(CH₂)₂-CH=CH-、-CH=CH-(

$\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 等)、C2-4アルキニレン基(例えば $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 等)等が挙げられる。また、「置換基を有していてもよい二価のC1-4脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、(1)C1-8アルキル基(前記と同じ意味を表わす)、(2)例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等のC1-8アルコキシ基、(3)例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、(4)水酸基、(5)オキシ基、(6)チオキシ基、(7)アミノ基、(8) $=\text{N}-\text{OR}^n$ 基(基中、 R^n は水素原子または前記「置換基を有していてもよい窒素原子」における「置換基」と同じ意味を表わす。)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1-5個、好ましくは1-2個置換していてもよい。

[0032] Yとして好ましくは、水素結合受容基を含む主鎖の原子数1-4のスペーサーまたはC1-4アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたはそれらの異性体)が挙げられる。

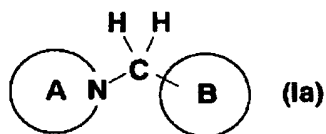
「水素結合受容基」としては、非共有電子対を有する原子を含有する基であればよい。「置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有するスペーサー」としては、例えば、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、イミノ基、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ を含有するスペーサー等が挙げられる。さらに好ましくは $-\text{CO}-$ を含有する主鎖の原子数1-4のスペーサー(例えば $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 等)、 $-\text{SO}_2-$ 等が挙げられる。

Yとしてさらに好ましくは、 $-\text{CO}-$ またはメチレン基が挙げられる。

本発明においては、前記の好ましい基、好ましい環の組み合わせを含む一般式(I)の化合物が好ましい。

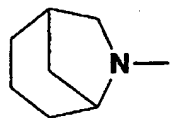
[0033] CXCR3拮抗作用を有する化合物として好ましくは、Yがメチレン基を表わす化合物、すなわち、一般式(Ia)

[化17]



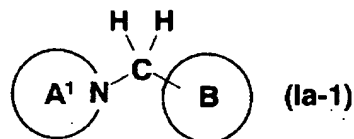
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、さらに好ましくは、環Aが置換基を有していてもよい

[化18]



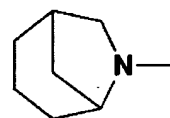
を、Yがメチレン基を表わす化合物、すなわち、一般式(Ia-1)

[化19]



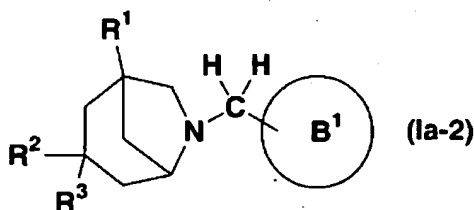
(式中、環A¹はさらに置換基を有していてもよい。

[化20]



を表わし、その他の記号は前記と同じ記号を表わす。)で示される化合物、さらに好ましくは、一般式(Ia-2)

[化21]



(式中、R¹、R²およびR³はそれぞれ独立して、水素原子またはC1-8アルキル基を、環B¹はさらに置換基を有していてもよい環状炭化水素を表わす。)で示される化合物が挙げられる。

[0034] 11β-HSD1阻害作用を有する化合物として好ましくは、Yが—CO—を含有する主鎖の原子数1-4のスペーサーを表わす化合物、すなわち、一般式(Ib)

[化22]



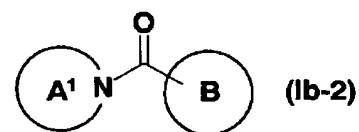
(式中、 Y^1 は $-\text{CO}-$ を含有する主鎖の原子数1-4のスペーサーを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、さらに好ましくは、環Aが環 A^1 を、Yが $-\text{CO}-$ を含有する主鎖の原子数1-4のスペーサーを表わす化合物、すなわち、一般式(Ib-1)

[化23]



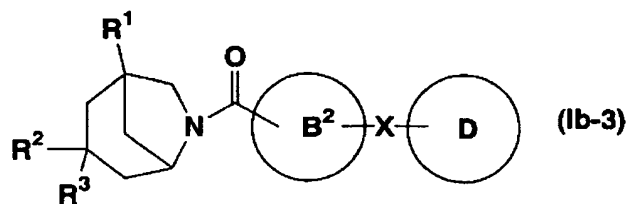
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、さらに好ましくは、環Aが環 A^1 を、Yが $-\text{CO}-$ を表わす化合物、すなわち、一般式(Ib-2)

[化24]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、さらに好ましくは、一般式(Ib-3)

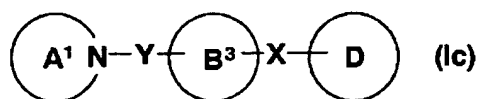
[化25]



(式中、環 B^2 はさらに置換基を有していてもよい環状炭化水素を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が挙げられる。

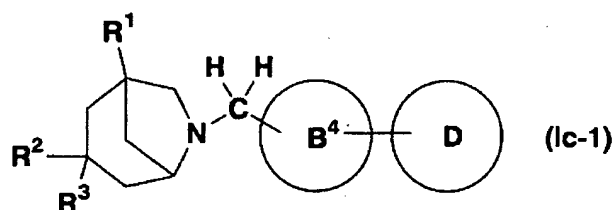
[0035] また、 11β -HSD1阻害作用を有する化合物としては、一般式(Ic)

[化26]



(式中、環B³はさらに置換基を有していてもよい環状炭化水素を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物も好ましく、さらに好ましくは一般式(Ic-1)

[化27]



(式中、環B⁴はさらに置換基を有していてもよいフランまたはチオフェン環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が挙げられる。

- [0036] なお、一般式(I)で示される化合物として、6-(3, 5-ジメトキシベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 721422-26-0)、6-(2, 6-ジフルオロベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 627055-13-4)、6-(4-クロロベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 627054-93-7)、2-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェニル}-5, 6-ジヒドロイミダゾ[4, 5, 1-jk][1, 4]ベンゾジアゼピン-7(4H)-オン(Registry No. 521977-16-2)、1, 3, 3-トリメチル-6-(3-ニトロベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 521279-10-7)、6-ベンジル-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン 塩酸塩(Registry No. 510723-96-3)、2-ヨード-6-メトキシ-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール(Registry No. 449797-62-0)、1, 3, 3-トリメチル-6-(3-フェノキシベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 416897-13-7)、1-{[(1R, 5S)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル]メチル}-2-ナフトール(Registry No. 416896-18-9)、6-(5-プロモ

-2, 4-ジメトキシベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 416892-45-0)、6-(4-メトキシ-2, 5-ジメチルベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 416886-90-3)、6-(4-メトキシ-3-メチルベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 415958-63-3)、6-[(2-メトキシ-1-ナフチル)メチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 415956-37-5)、6-ベンジル-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 415955-41-8)、6-[2-(アリルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 415955-24-7)、1, 3, 3-トリメチル-6-(4-ニトロベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 415955-19-0)、4-[4-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-6-エチル-2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゼン-1, 3-ジオール(Registry No. 415952-51-1)、1-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]-2-ナフトール(Registry No. 415929-61-2)、6-(5-ブロモ-2-メトキシベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 415923-16-9)、メチル 4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾエート(Registry No. 380447-42-7)、6-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 380428-87-5)、1, 3, 3-トリメチル-6-[4-メチル-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンゾイル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 380182-89-8)、N-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]ベンゼンスルホンアミド(Registry No. 380173-40-0)、N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}-2-フラミド(Registry No. 379724-33-1)、N-(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]ベンゼンスルホンアミド(Registry No. 378193-72-7)、2, 4-ジクロロ-N-{4-[(1,

3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンズアミド(Registry No. 378191-62-9)、N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}チオフエン-2-スルホンアミド(Registry No. 376364-57-7)、4-(デシルオキシ)-N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンズアミド(Registry No. 359445-37-7)、2-クロロ-4, 5-ジフルオロ-N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンズアミド(Registry No. 359445-36-6)、1, 3, 3-トリメチル-6-(4-フェノキシベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 346639-16-5)、1-{4-[(2, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ピロリジン-2, 5-ジオン(Registry No. 346638-98-0)、4-クロロ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]ベンゼンスルホンアミド(Registry No. 346638-86-6)、6-[4-フルオロ-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)ベンゾイル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 346638-42-4)、2-クロロ-5-ニトロ-N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド(Registry No. 340703-59-5)、4-フルオロ-N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド(Registry No. 340703-49-3)、2, 4-ジクロロ-N-{2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンズアミド(Registry No. 328546-27-6)、2-メチル-1-({3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}スルホニル)インドリン(Registry No. 328038-84-2)、2-{4-[(2, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン(Registry No. 328033-90-5)、4-ブromo-N-{2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド(Registry No. 328031-70-5)、1, 3, 3-トリメチル-6-(3-ニトロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイル)-6-アザビシ

クロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 327978-87-0)、N-{2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}-2-フラミド(Registry No. 326620-37-5)、N-フェニル-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]ベンゼンスルホンアミド(Registry No. 325730-19-6)、1, 3, 3-トリメチル-6-(3-ニトロ-4-ピペリジン-1-イルベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 306291-85-0)、1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(モルホリン-4-イルスルホニル)ベンゾイル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 299921-60-1)、N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}-1, 2-ジヒドロアセナフチレン-5-カルボキサミド(Registry No. 298688-37-6)、4-メチル-N-{2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンズアミド(Registry No. 289628-36-0)、1, 2, 2-トリメチル-6-[4-メチル-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンゾイル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 197806-18-1)、4-クロロ-N-{2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド(Registry No. 116352-67-1)、N-{4-[(ジフルオロメチル)チオ]フェニル}-2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]アニリン(Registry No. 88502-95-8)、N-(4-メチルフェニル)-3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]ベンゼンスルホンアミド(Registry No. 81811-11-2)が知られているが、これらの化合物が CXCR3拮抗作用または11 β -HSD1阻害作用を有することは知られていない。

- [0037] 本発明に用いられる化合物としては、例えば、1, 3, 3-トリメチル-6-(4-ニトロベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 88502-95-8)、1, 3, 3-トリメチル-6-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 405277-37-4)、1, 3, 3-トリメチル-6-[(4-ニトロフェニル)スルホニル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 359458-26-7)、1, 3, 3-トリメチル-6-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. 305853-88-7)、6-[(4-クロロフェノキシ)アセチル

]ー1, 3, 3ートリメチルー6ーアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(カタログNo. AE-848/41541220(SPECS社))等が挙げられる。

[0038] また、本発明の具体的に好ましい化合物としては、例えば以下の(1)ー(45)で示された化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのNーオキシド、その溶媒和物、その光学活性体またはそのプロドラッグ等が挙げられる;

(1)4ー(4ーニトロベンゾイル)ー4ーアザトリシクロ[4. 3. 1. 1^{3,8}]ウンデカン、(2)2ー(4ーニトロベンゾイル)ー2ーアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプター5ーエン、(3)2, 2ージメチルー5ー(4ーニトロベンゾイル)ヘキサヒドロ4, 7ーメタノ[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピリジン、(4)2ー(4ーニトロベンゾイル)ー2ーアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、(5)2ーベンジルー5ー(4ーニトロベンゾイル)ー2, 5ージアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、(6)2ー(4ーニトロベンゾイル)ー5ーフェニルー2, 5ージアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、(7)5ー(4ーニトロベンゾイル)ー2ーオキサー5ーアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、(8)tert-ブチル 5ー(4ーニトロベンゾイル)ー2, 5ージアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタンー2ーカルボキシレート、(9)2ー(4ーニトロベンゾイル)ー2ーアザビシクロ[3. 3. 1]ノナンー3ーカルボン酸、(10)エチル 2ー(4ーニトロベンゾイル)ー2ーアザビシクロ[3. 3. 1]ノナンー3ーカルボキシレート、(11)2ー(4ーニトロベンゾイル)ー2ーアザビシクロ[2. 2. 2]オクタンー5, 6ージカルボン酸、(12)3ー(4ーニトロベンゾイル)ー1, 2, 3, 4, 5, 6ーヘキサヒドロ8H-1, 5ーメタノピリド[1, 2-a][1, 5]ジアゾシンー8ーオン、(13)3ー(4ーニトロベンゾイル)ー3ーアザビシクロ[3. 2. 2]ノナン、(14)3ー(4ーニトロベンゾイル)ー2, 4ージフェニルー3ーアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン、(15)3ー(4ーニトロベンゾイル)ー2, 4ージフェニルー3ーアザビシクロ[3. 3. 1]ノナンー9ーオン、(16)4ー[(3ーニトロフェニル)スルホニル]ー4ーアザトリシクロ[4. 3. 1. 1^{3,8}]ウンデカン、(17)2ー[(3ーニトロフェニル)スルホニル]ー2ーアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプトー5ーエン、(18)2, 2ージメチルー5ー[(3ーニトロフェニル)スルホニル]ヘキサヒドロ4, 7ーメタノ[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピリジン、(19)2ー[(3ーニトロフェニル)スルホニル]ー2ーアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、(20)2ーベンジルー5ー[(3ーニトロフェニル)スルホニル]ー2, 5ージアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、(21)2ー[(3ーニトロフェニル)スルホニル]ー5ーフェニルー2, 5ージアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、(22)5ー[(3ーニトロフェニル)スルホニル]ー2ー

オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、(23)tert-ブチル 5-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボキシレート、(24)2-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]-2-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸、(25)エチル 2-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]-2-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボキシレート、(26)2-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]-2-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-5, 6-ジカルボン酸、(27)3-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-8H-1, 5-メタノピリド[1, 2-a][1, 5]ジアゾシン-8-オン、(28)3-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]-3-アザビシクロ[3. 2. 2]ノナン、(29)3-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]-2, 4-ジフェニル-3-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン、(30)3-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]-2, 4-ジフェニル-3-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-9-オン、(31)4-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-4-アザトリシクロ[4. 3. 1. 1^{3,8}]ウンデカン、(32)2-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-5-エン、(33)5-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-2, 2-ジメチルヘキサヒドロ-4, 7-メタノ[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピリジン、(34)2-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、(35)2-ベンジル-5-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、(36)2-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-5-フェニル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、(37)5-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、(38)tert-ブチル 5-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボキシレート、(39)2-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-2-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸、(40)エチル 2-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-2-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボキシレート、(41)2-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-2-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-5, 6-ジカルボン酸、(42)3-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-8H-1, 5-メタノピリド[1, 2-a][1, 5]ジアゾシン-8-オン、(43)3-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-3-アザビシクロ[3. 2. 2]ノナン、(44)3-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-2, 4-ジフェニル-3-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン、(45)3-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-2, 4-ジフェニル-3-アザビシクロ[

3. 3. 1]ノナン-9-オン。

[0039] CXCR3阻害作用を有する化合物として、好ましくは、(1)4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾニトリル、(2)6-[4-(アリルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(3)6-[(6-メトキシ-2-ナフチル)メチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(4)6-[2, 4-ビス(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(5)1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(6)6-[3-フルオロ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(7)6-[3-クロロ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(8)1, 3, 3-トリメチル-6-[3-ニトロ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(9)1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(2-ペンチニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(10)6-[4-(3-ブチニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(11)1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(3-ペンチニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(12)1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(4-ペンチニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(13)5-(2-プロピニルオキシ)-2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール、(14)6-[2-メトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(15)6-[2-クロロ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(16)6-[2-エトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(17)6-[2-ブトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、その塩、その溶媒和物、その光学活性体またはそのプロドラッグ等が挙げられる。

[0040] 11 β -HSD1阻害作用を有する化合物として、好ましくは、(1)6-[3-(シクロヘキシルオキシ)ベンゾイル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(2)6-[5-(シクロヘキシル-2-フリル)メチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3

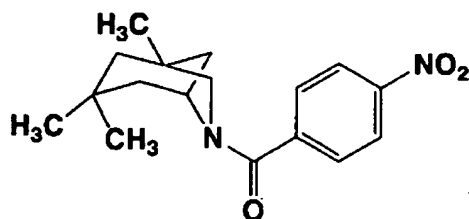
. 2. 1]オクタン、(3)N-[2-(ベンゾイルアミノ)シクロプロピル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド、(4)N-メチル-N-{3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]シクロペンチル}ベンズアミド、(5)N-(4-クロロフェニル)-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]シクロヘキサンカルボキサミド、(6)N-(3-エトキシフェニル)-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]シクロヘプタンスルホンアミド、(7)1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-6-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]-1H-インドール、(8)6-[[4-クロロ-5-(シクロペンチルメチル)チエン-2-イル]カルボニル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(9)2-メトキシ-N-メチル-N-(ピロリジン-2-イルメチル)-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]アニリン、(10)N-{2-クロロ-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}-N'-イソプロピルウレア、(11)1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(ピペリジン-1-イルカルボニル)-1-ナフトイル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド、その溶媒和物、その光学活性体またはそのプロドラッグ等が挙げられる。

また、実施例に記載された化合物はすべて好ましい。

[0041] 本発明化合物の命名について以下に示す。

本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name(登録商標、Advanced Chemistry Development Inc. 社製)またはACD/Nameパッチ(登録商標、Advanced Chemistry Development Inc. 社製)を用いるか、または、IUPAC命名法に準じて命名したものである。例えば、

[化28]



で示される化合物は、1, 3, 3-トリメチル-6-(4-ニトロベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタンと命名された。

[0042] 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基等には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

[0043] 一般式(I)で示される化合物の塩には、非毒性塩や薬理学的に許容される塩等すべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性の低い、水溶性のものが好ましい。一般式(I)で示される化合物の適当な塩として、例えば、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム、リチウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン(トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩、酸付加物塩[無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩(酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等]が挙げられる。一般式(I)で示される化合物の溶

媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒(エタノール等)の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は毒性が低く、水溶性であることが好ましい。また本発明の溶媒和物には、上記本発明化合物のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。本発明化合物は、公知の方法で非毒性塩や薬理学的に許容される塩に変換される。

[0044] さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、 R^0 基(R^0 基は、C1-8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1-8アルキル基を表わす。)によって四級化されたものを表わす。

また塩には、N-オキシドも含まれる。本発明化合物は任意の方法でN-オキシドにすることができる。N-オキシドとは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

[0045] 一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式(I)で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式(I)で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば一般式(I)で示される化合物がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等)；一般式(I)で示される化合物が水酸基を有する場合、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等)；一般式(I)で示される化合物がカルボキシル基を有する場合、そのカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステ

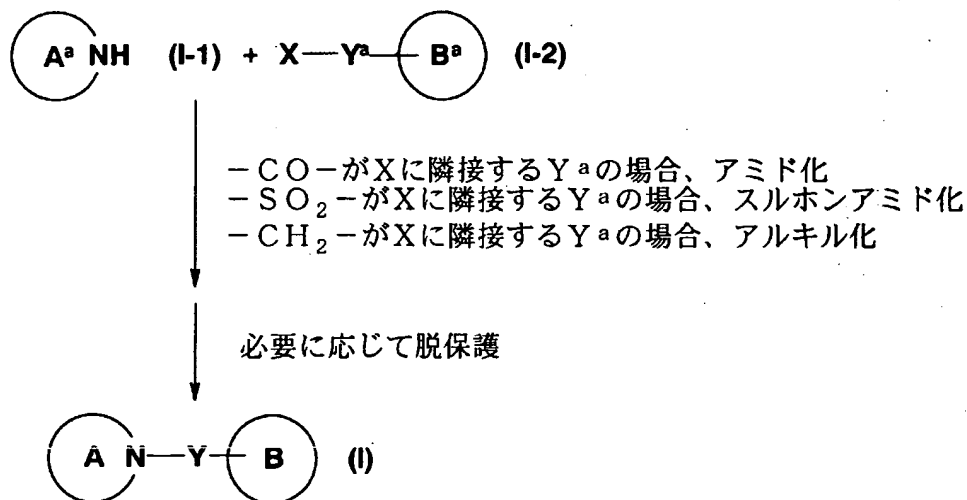
ル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163～198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式(I)で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式(I)で示される化合物は同位元素(例えば ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)等で標識されていてもよい。

[0046] [本発明化合物の製造方法]

一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば、以下に示す方法、実施例に記載した方法あるいは、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載された方法等を組み合わせて用いることで製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、例えば前記した一般式(I)の塩として記載したものが挙げられる。

[0047] 一般式(I)で示される本発明化合物は以下の方法によって製造される。

[化29]



(式中、Xは水酸基または脱離基(例えば、ハロゲン原子、p-トルエンスルホニルオキ

シ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等)を表わし、環A^a、環B^aおよびY^aはそれぞれ環A、環BおよびYと同じ意味を表わす。ただし、環A^a、環B^aおよびY^aによって表される基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基およびチオール基は保護が必要な場合には保護されているものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

[0048] 化合物(I)は、化合物(I-1)と化合物(I-2)をアミド化反応、スルホンアミド化反応またはアルキル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

[0049] これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、酸ハライド化剤(オキザリルクロライド、チオニルクロライド等)と-20℃〜還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、アミンと有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、0〜40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒(ジオキサン、テトラヒドロフラン等)中、アルカリ水溶液(重曹水または水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、アミンと0〜40℃で反応させることにより行なうこともできる。

[0050] (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0〜40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエ

チルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アミンと0〜40℃で反応させることにより行なわれる。

[0051] (3)縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride, PPA)等)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBT)を用いるか用いないで、0〜40℃で反応させることにより行なわれる。

[0052] これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、スルホン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル tert-ブチルエーテル等)中または無溶媒で、酸ハライド(オキザリルクロライド、チオニルクロライド、五塩化リン、三塩化リン等)と-20℃〜還流温度で反応させ、得られたスルホニルハライドを塩基(ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アミンと0〜40℃で反応させることにより行なわれる。

[0053] アルキル化反応は公知であり、例えば有機溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、炭酸塩(例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)存在下、ハロゲン化(C1-6)アルキルまたはハロゲン化ベンジルを用いて、0〜40℃で反応させることによって行われる。

保護基の脱保護反応は、自体公知の方法、例えばT. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載さ

れた方法またはこれらの方法に準じた方法により行われる。例えば、カルボキシシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、(1)アルカリ加水分解、(2)酸性条件下における脱保護反応、(3)加水素分解による脱保護反応、(4)シリル基の脱保護反応、(5)金属を用いた脱保護反応、(6)金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

[0054] これらの方法を具体的に説明すると、

(1)アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒(メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)または炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0〜40℃の温度で行なわれる。

(2)酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)または水中、有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等)、または無機酸(塩化水素酸、硫酸、臭化水素酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素酸/酢酸、塩化水素酸/ジオキサン、塩化水素酸/酢酸エチル等)中、0〜100℃の温度で行なわれる。

[0055] (3)加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒(エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0〜200℃の温度で行なわれる。

[0056] (4)シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0〜40℃の温度で行なわれる。

(5)金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH4.2〜7.2の緩衝液

またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0〜40℃の温度で行なわれる。

[0057] (6)金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0〜40℃の温度で行なわれる。

[0058] 当業者にとって容易である適宜の方法を選択して、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

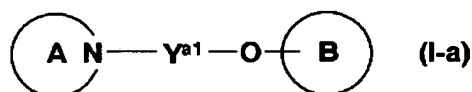
カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基等が挙げられる。水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TEOS)基、*t*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、*t*-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、*p*-メキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメキシカルボニル基、ベンジル(Bn)基、*p*-メキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メキシベンジル基、メキシメチル(MOM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、ジフェニルメチル基、アセチル(Ac)基が挙げられる。カル

ボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

[0059] その他の出発原料は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、*Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法等を組み合わせて用いることで容易に製造することができる。

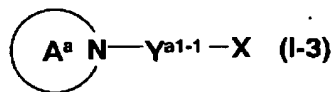
[0060] 一般式(I)で示される本発明化合物において、Yで示される原子数1-4のスペーサーのうち、環Bに隣接する原子が-O-である化合物、すなわち一般式(I-a)

[化30]



(式中、Y^{a1}は結合手または原子数1-3のスペーサーを表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(I-3)

[化31]



(式中、Y^{a1-1}はY^{a1}と同じ意味を表わす。ただし、Y^{a1-1}によって表される基に含まれるカルボキシ基、水酸基、アミノ基およびチオール基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式(I-4)

[化32]



(式中、記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をエーテル化反応に付し、所望により脱保護反応に付すことによって製造される。

- [0061] このエーテル化反応は公知であり、例えば有機溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル *t*-ブチル エーテル等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)もしくは炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、0〜100℃で反応させることにより行なわれる。または、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等)中、アゾ化合物(アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン、1, 1'-アゾビス(N, N-ジメチルホルムアミド)等)およびホスフィン化合物(トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等)の存在下、相当するアルコール化合物と0〜60℃で反応させることにより行なわれる。

- [0062] 脱保護反応は、前記した方法によって行なわれる。

一般式(I)で示される本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、公知の方法、例えば「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を組み合わせて用いることで製造することができる。

その他の出発原料または試薬として用いる化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法等を組み合わせて用いることで容易に製造することができる。

- [0063] 本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

- [0064] 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により前製することができる。前製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[0065] [毒性]

一般式(I)で示される化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

[0066] [医薬品への適応]

一般式(I)で示される本発明化合物はCXCR3拮抗作用するため、炎症・アレルギー性疾患[例えば、全身性炎症反応症候群(SIRS)、アナフィラキシーあるいはアナフィラキシー様反応、アレルギー性血管炎、肝炎、腎炎、腎症、脾炎、鼻炎、関節炎、炎症性眼疾患(例えば、結膜炎等)、炎症性腸疾患(例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病、好酸球性胃腸症等)、脳・循環器系疾患(例えば、動脈硬化症、血栓症、虚血／再還流障害、再狭窄、梗塞等)、呼吸器系疾患(例えば、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、喘息、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等)、皮膚疾患(例えば、皮膚炎(例えば、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、掻痒症等)等)、自己免疫性疾患(例えば、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、糸球体腎炎、シェーグレン症候群等)、移植臓器拒絶反応等]、代謝・内分泌系疾患[例えば、糖尿病等]、癌疾患[例えば、悪性新生物(例えば、白血病、固形癌および癌転移等)等]、感染症または感染に伴う疾患[例えば、ウイルス性疾患(例えば、後天性免疫不全症候群、SARS等)、エイズ痴呆症等]等に対する予防および／または治療に有用であると考えられる。

- [0067] 一般式(I)で示される本発明化合物には、11 β -HSD1阻害作用を有する化合物

も含まれる。一般式(I)で示される化合物のうち、11 β -HSD1阻害作用を有する化合物は、例えば、糖尿病(例えば、II型糖尿病等)および糖尿病合併症、耐糖能異常症、高血糖症、インスリン抵抗性、脂質代謝異常症、異脂肪血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、肥満、アテローム性動脈硬化症、シンドロームX、クッシング症候群、高血圧症、認識障害、記憶障害、鬱病、不安症、痴呆症、アルツハイマー病、骨粗鬆症、緑内障、免疫疾患等に対する予防および／または治療に有用であると考えられる。

- [0068] 本発明化合物は、1)該本発明化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、2)該本発明化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または3)該本発明化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもよいし、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

- [0069] 該他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド(DNA、RNA、遺伝子)、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、本発明化合物1重量部に対し、他の薬剤を0.01乃至100重量部用いればよい。他の薬剤は以下に示す同種群および異種群から任意に選択される1種または2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。

- [0070] 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾

患であればよい。

本発明化合物と組み合わせて用いられる他の薬剤の例としては、例えば自己免疫疾患の予防および／または治療に用いるものとしては、例えば非ステロイド系抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs、遅効性抗リウマチ薬)、ステロイド薬、免疫抑制薬、消炎酵素薬、軟骨保護薬、T細胞活性抑制薬、TNF α 阻害薬(抗TNF α 抗体等の蛋白質製剤を含む)、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、IL-1阻害薬、IL-6阻害薬(抗IL-6受容体抗体等の蛋白質製剤を含む)、インターフェロン γ 作動薬、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬、ケモカイン受容体拮抗薬等が挙げられる。

- [0071] 乾癬の予防および／または治療に用いるものとしては、例えば、ステロイド薬、ビタミンD₃製剤、エトレチナート等が挙げられる。

移植の拒絶反応の予防および／または治療に用いるものとして、例えば、免疫抑制薬やケモカイン受容体拮抗薬等が挙げられる。

- [0072] 虚血性疾患の予防および／または治療に用いるものとしては、例えば、ラジカルスカベンジャー、アストロサイトモジュレーター、N-メチル-D-アスパルタート(N-methyl D-aspartate; NMDA)拮抗薬、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソオキサゾール-4-プロピオナート(alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate; AMPA)拮抗薬、抗血栓薬、血栓溶解薬、免疫抑制薬、細胞間接着因子阻害薬、一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害薬、神経栄養因子、インターロイキン-8拮抗薬等が挙げられる。

アレルギー性疾患の予防および／または治療に用いるものとしては、例えば喘息であれば、ステロイド薬、 β_2 アドレナリン受容体刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサンA₂受容体拮抗薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォールスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害薬、エラスターゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬、ケモカイン受容体拮抗薬、去痰薬、抗生物質等が挙げられる。

- [0073] ケモカイン受容体拮抗薬としては、例えば、ケモカインレセプターの内因性のリガン

ドまたはその誘導体、および非ペプチド性低分子化合物またはケモカインレセプターに対する抗体等が含まれる。

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、例えば、MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTES、SDF-1 α 、SDF-1 β 、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン (Eotaxin)、MDC等が挙げられる。

[0074] 内因性リガンドの誘導体としては、例えば、AOP-RANTES、Met-SDF-1 α 、Met-SDF-1 β 等が挙げられる。

ケモカインレセプターの抗体としては、例えば、Pro-140等が挙げられる。

非ペプチド性低分子化合物としては、例えば、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4受容体アンタゴニストおよびアゴニストが挙げられる。

[0075] ステロイド薬としては、例えば、外用薬として、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プレドニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デブロン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン

酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレブタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

- [0076] 免疫抑制薬としては、例えば、タクロリムス(FK506)、シクロスポリン、シロリムス(ラパマイシン)、コルチコステロイド、アザチオプリン、ミコフェレートモフェチル、シクロフォスファミド等が挙げられる。

ビタミンD₃製剤としては、例えば、カルシトリオール、タカルシトール、マキサカルシトール等が挙げられる。

- [0077] β_2 アドレナリン受容体刺激薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシブレナリン、硫酸クロルブレナリン、エピネフリン、塩酸トリメキノール、硫酸ヘキソブレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトリン、バンブテロール、塩酸ドペキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、R, R-フォルモテロール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等が挙げられる。

- [0078] ロイコトリエン受容体拮抗薬としては、例えば、برانلカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BII L-284、ONO-4057等が挙げられる。

トロンボキサン合成酵素阻害薬としては、例えば、塩酸オザグレル、イミドロダストナトリウム等が挙げられる。

トロンボキサンA₂受容体拮抗薬としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

- [0079] メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レビリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

- [0080] キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

抗コリン薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート(UK-112166)等が挙げられる。

サイトカイン阻害薬としては、例えば、トシル酸スプラタスト(商品名アイピーディ)等が挙げられる。

- [0081] プロスタグランジン類(以下、PGと略記する。)としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。PG受容体としては、PGE受容体(EP1、EP2、EP3、EP4)、PGD受容体(DP、CRTH2)、PGF受容体(FP)、PGI受容体(IP)、TX受容体(TP)等が挙げられる。

ホスホジエステラーゼ阻害薬としては、例えば、PDE4阻害剤であるロリプラム、シロミラスト(商品名アリフロ)、Bay19-8004、NIK-616、ロフルミラスト(BY-217)、シパムフィリン(BRL-61063)、アチゾラム(CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485、ONO-6126等が挙げられる。

- [0082] エラスターゼ阻害薬としては、ONO-5046、ONO-6818、MR-889、PBI-1101、EPI-HNE-4、R-665、ZD-0892、ZD-8321、GW-311616、AE-3763等が挙げられる。

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、塩酸ブロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸アンブロキシソール、塩酸アンブロキシソール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L-エチルシステイン、チロキサポ

ール等が挙げられる。

[0083] 非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナブメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エビリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

[0084] 疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs、遅効性抗リウマチ薬)としては、例えば、金チオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、アクタリット、D-ペニシラミン製剤、ロベンザリット二ナトリウム、ブシラミン、ヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジン、メトトレキセート、レフルノミド等が挙げられる。

軟骨保護薬としては、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、グルコサミン、コンドロイチン硫酸、多硫酸グリコサミノグリカン等が挙げられる。

プロスタグランジン合成酵素阻害薬としては、例えば、サラゾスルファピリジン、メサラジン、オサラジン、4-アミノサリチル酸、JTE-522、オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、オキサプロジン、パーサルミド、ピプロキセン、ピロキシカム、ピロキシカムベータデックス、ピロキシカムシンナメート、トロピンインドメタシネート、ザルトプロフェン、プラノプロフェン等が挙げられる。

[0085] ラジカルスカベンジャーとしては、例えば、ラジカット等が挙げられる。

アストロサイトモジュレーターとしては、例えば、ONO-2506等が挙げられる。

抗血栓薬としては、例えば、カタクロット、アルガトロバン、アスピリン等が挙げられる。

。

血栓溶解薬としては、例えば、ヒト組織プラスミノゲン活性化因子(t-PA)、ウロキナーゼ、ヘパリン等が挙げられる。

消炎酵素薬としては、例えば、塩化リゾチーム、プロメライン、プロナーゼ、セラペプターゼ、ストレプトキナーゼ・ストレプトドルナーゼ配合剤等が挙げられる。

[0086] TNF α 阻害薬(抗TNF α 抗体等の蛋白質製剤を含む)としては、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト等が挙げられる。

IL-6阻害薬(抗IL-6受容体抗体等の蛋白質製剤を含む)としては、例えば、MRA等が挙げられる。

IL-1阻害薬(ヒトIL-1レセプターアンタゴニスト等の蛋白質製剤を含む)としては、例えば、アナキンラ等が挙げられる。

[0087] 抗生物質としては、例えば、セフロキシムナトリウム、メロペネム三水和物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキシソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。吸入の抗生剤としては、例えば、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキシソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。

[0088] 糖尿病および／または糖尿病合併症の予防および／または治療に用いるものとしては、例えば、スルフォニル尿素系血糖降下薬、ビグアナイド系製剤、 α -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、DPP(ジペプチジルペプチダーゼ)4阻害薬、GLP-1受容体作動薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬、PPARアゴニスト、フィブラート系薬剤、糖尿病合併症治療薬等が挙げられる。

[0089] スルフォニル尿素系血糖降下薬としては、例えば、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリクロピラミド、クロルプロパミド、トラザミド、トルブタミド、グリメピリド等が挙げられる。ビグアナイド系製薬としては、例えば、塩酸ブフォルミン、塩酸メフォルミン等が挙げられる。 α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース

、ボグリボース等が挙げられる。速効型インスリン分泌促進薬としては、例えば、ナテグリニド、レパグリニド等が挙げられる。DPP4阻害薬としては、例えば、NVP-DPP728A等が挙げられる。GLP-1受容体作動薬としては例えば、エキセンディン(exen din)4が挙げられる。 β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、BMS-210285、CP-331679、KUL-1248、LY-362884、L-750335、CP-331648等が挙げられる。PPARアゴニストとしては、例えば、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン等が挙げられる。フィブラート系薬剤としては、ゲムフィプロジル、クロフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート、クリノフィブラート、シンフィブラート等が挙げられる。糖尿病合併症治療薬としては、例えば、エパルレストット、ゼナレストット、フィダレストット、ゾボルレストット、AS-3201、SG-210等が挙げられる。

[0090] 高脂血症の予防および／または治療に用いるものとしては、例えば、MTP(Microsomal Triglyceride Transfer Protein)阻害薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬、スクアレンシンセターゼ阻害薬、フィブラート系薬剤(フィブリン酸誘導体)、ACAT(アシルCoA:コレステロール O-アシルトランスフェラーゼ)阻害薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、胆汁酸吸収阻害薬、回腸 Na^+ /胆汁酸共輸送体(ileal Na^+ /bile acid transporter; IBAT)阻害薬、LDL受容体活性化薬・発現増強薬、腓リパーゼ阻害薬、プロブコール製剤、ニコチン酸製剤、コレステロールエステル転送蛋白(CETP)阻害薬、PPARアゴニスト、その他の抗高コレステロール血症治療薬等が挙げられる。

[0091] MTP阻害薬としては、例えば、BMS-201038、BMS-212122、BMS-200150、GW-328713、R-103757等が挙げられる。HMG-CoA還元酵素阻害剤としては、例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン等が挙げられる。ACAT阻害剤としては、例えば、F-12511、F-1394、CI-1011、メリナミド等が挙げられる。スクアレンシンセターゼ阻害剤としては、例えば、TAK-475等が挙げられる。フィブラート系薬剤としては、例えば、ゲムフィプロジル、クロフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート、クリノフィブラート、シンフィブラート等が挙げられる。ACAT阻害薬としては、

例えば、CI-1011、FCE27677、RP73163等が挙げられる。コレステロール吸収阻害薬としては、例えば、エゼチマイブ、ソイステロール等が挙げられる。胆汁酸吸収阻害薬として、例えば、コレステラミン、コレセベラム、コレステミド等が挙げられる。LDL受容体活性化薬・発現増強薬としては、例えば、MD-700、LY295427等が挙げられる。脂肪酸パーゼ阻害薬としては、例えば、オーリスタット等が挙げられる。PPARアゴニストとしては、例えば、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン等が挙げられる。

- [0092] 肥満の予防および／または治療に用いるものとしては、例えば、食欲抑制薬、脂肪酸パーゼ阻害薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬、PPARアゴニスト、セロトニン・ノルエピネフリン・ドパミン再取込阻害薬等と併用することが考えられる。

食欲抑制薬としては、例えば、レプチン、マジンドール、アンフェタミン、メタンフェタミン等が挙げられる。脂肪酸パーゼ阻害薬としては、例えば、オーリスタット等が挙げられる。 β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、BMS-210285、CP-331679、KUL-1248、LY-362884、L-750335、CP-331648等が挙げられる。PPARアゴニストとしては、例えば、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン等が挙げられる。セロトニン・ノルエピネフリン・ドパミン再取込阻害薬としては、例えば、シブトラミン等が挙げられる。

- [0093] また、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有してなる医薬組成物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- [0094] 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、 $100\mu\text{g}$ から 1000mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、 $50\mu\text{g}$ から 500mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

- [0095] 本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有してなる医薬組成物を投与する際には、例えば経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が挙げられる。カプセル剤には、例えばハードカプセルおよびソフトカプセル等が挙げられる。

- [0096] このような内服用固形剤においては、例えばひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤(例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

- [0097] 経口投与のための内服用液剤には、例えば薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等が含まれる。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

- [0098] 非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

- [0099] 軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に混和、または溶解させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(例えば、アジピン酸、ミスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレン等)、界面活性剤(例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(例えば、ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤等から選ばれるものが、単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。
- [0100] ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(例えば、エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(例えば、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(例えば、モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤等から選ばれるものが、単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。
- [0101] クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(例えば、プロピレングリコール

、1, 3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(例えば、2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤等から選ばれるものが、単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0102] 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤(例えば、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等)、湿潤剤(例えば、尿素、グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(例えば、カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤等から選ばれるものが、単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0103] 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤等から選ばれるものが、単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0104] リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール(例えば、エタノール、ポリエチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれる単独または2種以上の混合物に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0105] 噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤

の製造方法は、例えば米国特許第2, 868, 691号および同第3, 095, 355号に詳しく記載されている。

[0106] 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

[0107] 非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて造ることができる。点眼剤の溶剤としては、例えば滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤(例えば、植物油等)等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤(例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等)、緩衝化剤(例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、界面活性化剤(例えば、ポリソルベート80(商品名)、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等)、安定化剤(例えば、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等)、防腐剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等)等などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

[0108] 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸

濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（例えば、カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

- [0109] 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（例えば、ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（例えば、デンプン、デキストリン等）、賦形剤（例えば、乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には、通常噴霧器（例えば、アトマイザー、ネブライザー等）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には、通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

発明の効果

- [0110] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、CXCR3拮抗作用を有する化合物は、CXCR3介在性疾患の予防および／または治療剤として有用である。また、一般式(I)で示される化合物のうち、11 β -HSD1阻害作用を有する化合物は、コルチゾール産生に起因する疾患の予防および／または治療剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

- [0111] 以下、本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例

- [0112] クロマトグラフィによる分離およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRは¹HNMRの測定値である。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示し、温度は測定時の温度を示している。ただし、温度記載のないものは室温(298K)

で測定したことを表わす。

MSは特に記載していなければESI(エレクトロスプレーイオン)法を用い、陽イオン(pos.)のみの検出を行なった。

HPLCの条件は、以下の通りである。

使用機器: Waters LC/MS

カラム: Xterra(登録商標) MS C₁₈ 5 μ m, 4.6x50mm I. D.

流速: 3mL/min

溶媒: A液: 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

B液: 0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液

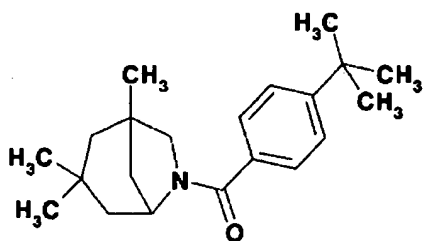
[表1]

Time (min)	A液	B液
0	95	5
0.5	95	5
3	0	100
3.5	0	100
3.51	95	5
5	95	5

[0113] 実施例1: 6-(4-tert-ブチルベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.

2. 1]オクタン

[化33]



1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(Registry No. : 53460-46-1, 1.38g)の塩化メチレン溶液(24mL)にトリエチルアミン(1.57mL)を加え

た。氷冷下、4-tert-ブチルベンゾイル クロリド(1.48g)を加えた。反応液を室温で1日攪拌した。反応液に1N塩酸を加えた後、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製することにより、本発明化合物(2.36g)を得た。

。

TLC:Rf 0.40(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (DMSO-d₆, 373K) : δ 7.44 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.35 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 3.81 - 4.64 (m, 1 H), 3.22 - 3.53 (m, 1 H), 3.11 - 3.22 (m, 1 H), 1.68 - 1.79 (m, 1 H), 1.42 - 1.57 (m, 2 H), 1.35 - 1.41 (m, 1 H), 1.21 - 1.34 (m, 11 H), 0.96 - 1.13 (m, 6 H), 0.92 (s, 3 H)。

[0114] 実施例1(1)~1(7)

4-tert-ブチルベンゾイル クロリドの代わりに相当するハロゲン化物を用いて、実施例1と同様の操作に付すことによって、以下の本発明化合物を得た。

実施例1(1):6-(シクロヘキシルカルボニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

TLC:Rf 0.40(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (DMSO-d₆, 373K) : δ 4.11 - 4.35 (m, 1 H), 3.20 - 3.49 (m, 1 H), 2.81 - 3.20 (m, 1 H), 2.20 - 2.47 (m, 1 H), 1.09 - 1.91 (m, 16 H), 1.04 (s, 3 H), 0.82 - 1.00 (m, 6 H)。

[0115] 実施例1(2):1,3,3-トリメチル-6-(2-ナフトイル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

TLC:Rf 0.31(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.80 - 7.96 (m, 4 H), 7.48 - 7.59 (m, 3 H), 4.00 - 4.73 (m, 1 H), 3.19 - 3.73 (m, 2 H), 1.54 - 2.38 (m, 2 H), 1.27 - 1.50 (m, 3 H), 1.12 - 1.23 (m, 4 H), 1.01 - 1.10 (m, 3 H), 0.92 - 0.99 (m, 3 H)

[0116] 実施例1(3):6-[4-(ヘキシルオキシ)ベンゾイル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC:Rf 0. 35(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7. 37 - 7. 46 (m, 2 H), 6. 83 - 6. 94 (m, 2 H), 4. 00 - 4. 63 (m, 1 H), 3. 97 (t, J=6. 5 Hz, 2 H), 3. 16 - 3. 61 (m, 2 H), 1. 68 - 1. 87 (m, 3 H), 1. 53 - 1. 69 (m, 3 H), 1. 16 - 1. 53 (m, 8 H), 1. 09 - 1. 16 (m, 3 H), 0. 99 - 1. 05 (m, 3 H), 0. 92 - 0. 96 (m, 3 H), 0. 88 - 0. 93 (m, 3 H)。

[0117] 実施例1(4):6-(4-ブチルベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC:Rf 0. 40(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7. 31 - 7. 41 (m, 2 H), 7. 14 - 7. 23 (m, 2 H), 3. 96 - 4. 65 (m, 1 H), 3. 14 - 3. 63 (m, 2 H), 2. 62 (t, J=7. 9 Hz, 2 H), 1. 69 - 2. 29 (m, 1 H), 1. 50 - 1. 68 (m, 2 H), 1. 24 - 1. 49 (m, 7 H), 1. 09 - 1. 18 (m, 3 H), 0. 99 - 1. 06 (m, 3 H), 0. 86 - 0. 97 (m, 6 H)。

[0118] 実施例1(5):6-(4-ブトキシベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC:Rf 0. 31(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7. 35 - 7. 48 (m, 2 H), 6. 83 - 6. 94 (m, 2 H), 4. 01 - 4. 65 (m, 1 H), 3. 98 (t, J=6. 5 Hz, 2 H), 3. 17 - 3. 61 (m, 2 H), 1. 69 - 1. 86 (m, 3 H), 1. 57 - 1. 68 (m, 1 H), 1. 41 - 1. 57 (m, 3 H), 1. 26 - 1. 40 (m, 2 H), 1. 16 - 1. 25 (m, 1 H), 1. 08 - 1. 17 (m, 3 H), 1. 01 - 1. 04 (m, 3 H), 0. 92 - 1. 01 (m, 6 H)。

[0119] 実施例1(6):1, 3, 3-トリメチル-6-(4-プロピルベンゾイル)-6-アザビシクロ[3.

2. 1]オクタン

TLC:Rf 0.40(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

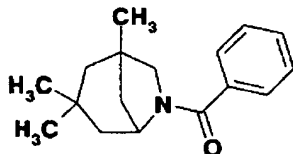
NMR (CDCl₃) : δ 7.30 – 7.41 (m, 2 H), 7.14 – 7.23 (m, 2 H), 3.97 – 4.64 (m, 1 H), 3.13 – 3.63 (m, 2 H), 2.60 (t, J=8.6 Hz, 2 H), 1.69 – 2.31 (m, 1 H), 1.54 – 1.69 (m, 4 H), 1.42 – 1.48 (m, 1 H), 1.15 – 1.42 (m, 2 H), 1.10 – 1.16 (m, 3 H), 1.01 – 1.05 (m, 3 H), 0.89 – 0.98 (m, 6 H)。

[0120] 実施例1(7):6-(4-エトキシベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC:Rf 0.25(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.37 – 7.46 (m, 2 H), 6.84 – 6.93 (m, 2 H), 4.56 – 4.62 (m, 1 H), 4.05 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 3.21 – 3.60 (m, 2 H), 1.69 – 2.30 (m, 1 H), 1.53 – 1.67 (m, 2 H), 1.38 – 1.48 (m, 4 H), 1.27 – 1.37 (m, 1 H), 1.16 – 1.24 (m, 1 H), 1.10 – 1.15 (m, 3 H), 1.00 – 1.05 (m, 3 H), 0.90 – 0.97 (m, 3 H)。

[0121] 実施例2:6-ベンゾイル-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
[化34]



1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(20mg)の1, 2-ジクロロエタン(0.70mL)溶液に、ポリ(4-ビニルピリジン)(アルドリッチ社製, カタログ番号22696-3, 68mg)を加えた。反応液にベンゾイルクロライド(37mg)を0℃に加え、室温で1日攪拌した。反応液にPS-トリシアミン(アルゴノートテクノロジー社製, カタログ番号800399, 112mg)を加えた。反応液を4時間攪拌した後、ろ過した。ろ液を濃

縮し、下記物性値を有する本発明化合物(65mg)を得た。

MS (ESI, Pos. 20 V) : 515 (2M + H)⁺, 258 (M + H)⁺;HP

LC保持時間 : 3.84分。

TLC:Rf 0.20(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.29 – 7.53 (m, 5 H), 3.92 – 4.67 (m,

1 H), 3.09 – 3.66 (m, 2 H), 1.68 – 1.85 (m, 1 H), 1.

50 – 1.67 (m, 2 H), 1.25 – 1.50 (m, 2 H), 1.10 – 1.23

(m, 4 H), 0.99 – 1.09 (m, 3 H), 0.90 – 0.98 (m, 3 H)

。

[0122] 実施例2(1)~2(77)

ベンゾイル クロライドの代わりに相当するハロゲン化物を用いて、実施例2と同様の操作に付すことによって、以下の本発明化合物を得た。

実施例2(1):1, 3, 3-トリメチル-6-(3-メチルベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 543 (2M + H)⁺, 272 (M + H)⁺;HP

LC保持時間 : 3.97分。

[0123] 実施例2(2):6-(4-フルオロベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 551 (2M + H)⁺, 276 (M + H)⁺;HP

LC保持時間 : 3.88分。

実施例2(3):1, 3, 3-トリメチル-6-(4-メチルベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 543 (2M + H)⁺, 272 (M + H)⁺;HP

LC保持時間 : 3.99分。

[0124] 実施例2(4):6-(2-メトキシベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 575 (2M + H)⁺, 288 (M + H)⁺;HP

LC保持時間 : 3.80分。

実施例2(5):1, 3, 3-トリメチル-6-(2-メチルベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 543 (2M + H)⁺, 272 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 93分。

[0125] 実施例2(6):6-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 653 (2M + H)⁺, 328, 326 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4. 15分。

実施例2(7):1, 3, 3-トリメチル-6-(フェニルアセチル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 543 (2M + H)⁺, 272 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 89分。

[0126] 実施例2(8):6-(4-メキシベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 575 (2M + H)⁺, 288 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 86分。

[0127] 実施例2(9):1, 3, 3-トリメチル-6-[(2E)-3-フェニル-2-プロペノイル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 567 (2M + H)⁺, 284 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 01分。

実施例2(10):6-(シクロプロピルカルボニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 443 (2M + H)⁺, 222 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 69分。

[0128] 実施例2(11):6-(2-クロロベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 583 (2M + H)⁺, 294, 292 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 95分。

実施例2(12):6-(2-フロイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 495 (2M + H)⁺, 248 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 73分。

[0129] 実施例2(13):1, 3, 3-トリメチル-6-(フェノキシアセチル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 575 (2M + H)⁺, 288 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 88分。

実施例2(14):6-(1-アダマンチルカルボニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 631 (2M + H)⁺, 316 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 50分。

[0130] 実施例2(15):1, 3, 3-トリメチル-6-(3-フェニルプロパノイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 571 (2M + H)⁺, 286 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 02分。

実施例2(16):1, 3, 3-トリメチル-6-(2-フェニルブタノイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 599 (2M + H)⁺, 300 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 15分。

[0131] 実施例2(17):1, 3, 3-トリメチル-6-[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 651 (2M + H)⁺, 326 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 00分。

実施例2(18):1, 3, 3-トリメチル-6-(2-チエニルアセチル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 555 (2M + H)⁺, 278 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 84分。

- [0132] 実施例2(19):6-(3-メトキシベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 575 (2M + H)⁺, 288 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 88分。
実施例2(20):6-(2, 6-ジフルオロベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 587 (2M + H)⁺, 294 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 91分。
- [0133] 実施例2(21):6-(3-フルオロベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 551 (2M + H)⁺, 276 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 89分。
実施例2(22):6-(3-クロロベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 583 (2M + H)⁺, 294, 292 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4. 04分。
- [0134] 実施例2(23):1, 3, 3-トリメチル-6-(2-チエニルカルボニル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 527 (2M + H)⁺, 264 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 84分。
実施例2(24):6-[(4-クロロフェニル)アセチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 611 (2M + H)⁺, 308, 306 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4. 02分。
- [0135] 実施例2(25):1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 651 (2M + H)⁺, 326 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 06分。

実施例2(26):1, 3, 3-トリメチル-6-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 695 (2M + H)⁺, 348 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 75分。

[0136] 実施例2(27):6-(2-フルオロベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 551 (2M + H)⁺, 276 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 86分。

実施例2(28):6-(ジフェニルアセチル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 695 (2M + H)⁺, 348 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 22分。

[0137] 実施例2(29):1, 3, 3-トリメチル-6-(2-フェノキシプロパノイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 603 (2M + H)⁺, 302 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 89分。

実施例2(30):6-(3, 4-ジクロロベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 653 (2M + H)⁺, 328, 326 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4. 21分。

[0138] 実施例2(31):6-(4-エチルベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 571 (2M + H)⁺, 286 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 13分。

実施例2(32):6-(2, 3-ジクロロベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 653 (2M + H)⁺, 328, 326 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4. 10分。

[0139] 実施例2(33):1, 3, 3-トリメチル-6-(1-ナフトイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 615 (2M + H)⁺, 308 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 08分。

実施例2(34):6-(3-シクロペンチルプロパノイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 555 (2M + H)⁺, 278 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 24分。

[0140] 実施例2(35):6-(2, 4-ジフルオロベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 587 (2M + H)⁺, 294 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 91分。

実施例2(36):6-(2, 5-ジフルオロベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 587 (2M + H)⁺, 294 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 91分。

[0141] 実施例2(37):6-([1-(4-クロロフェニル)シクロペンチル]カルボニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 362, 360 (M + H)⁺;HPLC保持時間 :
4. 54分。

実施例2(38):6-(2-エトキシベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 603 (2M + H)⁺, 302 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 95分。

[0142] 実施例2(39):6-(4-ヘキシルベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 683 (2M + H)⁺, 342 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 72分。

実施例2(40):6-[(4-クロロフェノキシ)アセチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 643 (2M + H)⁺, 324, 322 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4. 00分。

[0143] 実施例2(41):6-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 587 (2M + H)⁺, 294 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 95分。

実施例2(42):6-(シクロペンチルアセチル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 527 (2M + H)⁺, 264 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4. 10分。

[0144] 実施例2(43):6-(シクロペンチルカルボニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 499 (2M + H)⁺, 250 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 99分。

実施例2(44):6-(3, 5-ジクロロベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 653 (2M + H)⁺, 328, 326 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4. 26分。

[0145] 実施例2(45):1, 3, 3-トリメチル-6-[(フェニルスルファニル)アセチル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 607 (2M + H)⁺, 304 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 97分。

実施例2(46):6-(メチルカルボニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 599 (2M + H)⁺, 300 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4. 15分。

- [0146] 実施例2(47):1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(ペンチルオキシ)ベンゾイル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 687 (2M + H)⁺, 344 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 46分。
実施例2(48):6-[(3-メトキシフェニル)アセチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 603 (2M + H)⁺, 302 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 88分。
- [0147] 実施例2(49):1, 3, 3-トリメチル-6-(4-ペンチルベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 655 (2M + H)⁺, 328 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 57分。
実施例2(50):6-(4-ヘプチルベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 711 (2M + H)⁺, 356 (M + H)⁺, 152;HPLC保持時間 : 4. 87分。
- [0148] 実施例2(51):6-[(ベンジルオキシ)アセチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 603 (2M + H)⁺, 302 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 88分。
実施例2(52):6-(2, 3-ジフルオロベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 587 (2M + H)⁺, 294 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 93分。
- [0149] 実施例2(53):6-(3, 5-ジフルオロベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 587 (2M + H)⁺, 294 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 97分。

実施例2(54):6-[(4-メトキシフェニル)アセチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 603 (2M + H)⁺, 302 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 86分。

[0150] 実施例2(55):6-(4-ブロモ-3-メチルベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 701 (2M + H)⁺, 350, 352 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4. 22分。

実施例2(56):6-[(2, 5-ジメトキシフェニル)アセチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 663 (2M + H)⁺, 332 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 93分。

[0151] 実施例2(57):6-[(3, 4-ジメトキシフェニル)アセチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 663 (2M + H)⁺, 332 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 73分。

実施例2(58):6-([(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル]オキシ)アセチル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 699 (2M + H)⁺, 350 (M + H)⁺, 2
12;HPLC保持時間 : 4. 59分。

[0152] 実施例2(59):6-(シクロブチルカルボニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 471 (2M + H)⁺, 236 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 86分。

実施例2(60):6-(3-クロロ-4-フルオロベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 619 (2M + H)⁺, 312, 310 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4. 08分。

- [0153] 実施例2(61):3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]ベンゾニトリル
MS (ESI, Pos. 20 V) : 565 (2M + H)⁺, 283 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 77分。
- 実施例2(62):6-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 687 (2M + H)⁺, 344 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 08分。
- [0154] 実施例2(63):6-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 687 (2M + H)⁺, 344 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 10分。
- 実施例2(64):6-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 687 (2M + H)⁺, 344 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 06分。
- [0155] 実施例2(65):6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 687 (2M + H)⁺, 344 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 11分。
- 実施例2(66):6-(3, 5-ジメトキシベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 635 (2M + H)⁺, 318 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 91分。
- [0156] 実施例2(67):6-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 687 (2M + H)⁺, 344 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 08分。

実施例2(68):6-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 687 (2M + H)⁺, 344 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 04分。

[0157] 実施例2(69):1, 3, 3-トリメチル-6-[(2E)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペノイル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 703 (2M + H)⁺, 352 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 19分。

実施例2(70):6-(3-フルオロ-4-メチルベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 579 (2M + H)⁺, 290 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 04分。

[0158] 実施例2(71):1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(トリフルオロメチル)スルファニル]ベンゾイル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 715 (2M + H)⁺, 358 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 22分。

実施例2(72):6-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 687 (2M + H)⁺, 344 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 06分。

[0159] 実施例2(73):1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 683 (2M + H)⁺, 342 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 11分。

実施例2(74):1, 3, 3-トリメチル-6-[(1R, 2R)-2-フェニルシクロプロピル]カルボニル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 595 (2M + H)⁺, 298 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4. 08分。

[0160] 実施例2(75):6-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 619 (2M + H)⁺, 312, 310 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4. 00分。

実施例2(76):6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

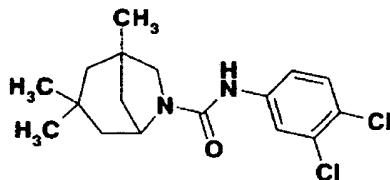
MS (ESI, Pos. 20 V) : 687 (2M + H)⁺, 344 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4. 11分。

実施例2(77):6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 687 (2M + H)⁺, 344 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4. 15分。

[0161] 実施例3:N-(3, 4-ジクロロフェニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

[化35]



1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(20mg)のN, N-ジメチルアセトアミド(0. 80mL)溶液に、3, 4-ジクロロフェニルイソシアネート(49mg)を室温で加えた。反応液を室温で1日攪拌した。PS-トリスアミン(112mg)を加えた。反応液を6時間攪拌した後、ろ過した。ろ液を濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物(48mg)を得た。

MS (ESI, Pos. 20 V) : 683 (2M + H)⁺, 343, 341 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4. 17分。

TLC : Rf 0. 56 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7. 66 (d, J=2. 4 Hz, 1 H), 7. 31 (d, J=8

. 6 Hz, 1 H), 7.21 – 7.27 (m, 1 H), 6.03 – 6.12 (m, 1 H), 4.13 – 4.46 (m, 1 H), 3.26 – 3.44 (m, 1 H), 3.08 – 3.16 (m, 1 H), 1.89 – 2.03 (m, 1 H), 1.70 – 1.83 (m, 1 H), 1.51 – 1.65 (m, 2 H), 1.42 – 1.50 (m, 1 H), 1.31 – 1.41 (m, 1 H), 1.12 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H)。

[0162] 実施例3(1)～3(59)

3, 4-ジクロロフェニルイソシアネートの代わりに相当する化合物を用いて、実施例3と同様の操作に付すことによって、以下の本発明化合物を得た。

実施例3(1): 1, 3, 3-トリメチル-N-フェニル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 545 (2M + H)⁺, 273 (M + H)⁺; HP LC保持時間 : 3. 80分。

[0163] 実施例3(2): N-[1-(3-イソプロペニルフェニル)-1-メチルエチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 709 (2M + H)⁺, 355 (M + H)⁺; HP LC保持時間 : 4. 24分。

実施例3(3): N-(4-クロロフェニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 613 (2M + H)⁺, 309, 307 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3. 99分。

[0164] 実施例3(4): 1, 3, 3-トリメチル-N-(3-メチルフェニル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 573 (2M + H)⁺, 287 (M + H)⁺; HP LC保持時間 : 3. 91分。

実施例3(5): N-(3-クロロフェニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 613 (2M + H)⁺, 309, 307 (M + H)

)⁺;HPLC保持時間 : 4.00分。

- [0165] 実施例3(6):N-シクロヘキシル-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 557 (2M + H)⁺, 279 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.95分。

実施例3(7):N-(2-クロロフェニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 613 (2M + H)⁺, 309, 307 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4.10分。

- [0166] 実施例3(8):1, 3, 3-トリメチル-N-(4-メチルフェニル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 573 (2M + H)⁺, 287 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.91分。

実施例3(9):1, 3, 3-トリメチル-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 681 (2M + H)⁺, 341 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4.08分。

- [0167] 実施例3(10):N-(2-メトキシフェニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 605 (2M + H)⁺, 303 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.99分。

実施例3(11):N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 713 (2M + H)⁺, 357 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4.17分。

- [0168] 実施例3(12):N-(3-メトキシフェニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 605 (2M + H)⁺, 303 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.99分。

LC保持時間 : 3.82分。

実施例3(13):N-(4-エトキシフェニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 633 (2M + H)⁺, 317 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3.86分。

[0169] 実施例3(14):N-(4-メトキシフェニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 605 (2M + H)⁺, 303 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3.77分。

実施例3(15):1, 3, 3-トリメチル-N-(1-ナフチル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 645 (2M + H)⁺, 323 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3.93分。

[0170] 実施例3(16):N-(2-エトキシフェニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 633 (2M + H)⁺, 317 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4.13分。

実施例3(17):1, 3, 3-トリメチル-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 681 (2M + H)⁺, 341 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4.06分。

[0171] 実施例3(18):N-(2,4-ジクロロフェニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 683 (2M + H)⁺, 343, 341 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4.32分。

実施例3(19):1, 3, 3-トリメチル-N-(2-メチルフェニル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 573 (2M + H)⁺, 287 (M + H)⁺;HP

LC保持時間 : 3.84分。

- [0172] 実施例3(20):N-(2-フルオロフェニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 581 (2M + H)⁺, 291 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3.88分。

- 実施例3(21):N-(3-フルオロフェニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 581 (2M + H)⁺, 291 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3.89分。

- [0173] 実施例3(22):N-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 617 (2M + H)⁺, 309 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3.86分。

- 実施例3(23):N-(4-イソプロピルフェニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 629 (2M + H)⁺, 315 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4.13分。

- [0174] 実施例3(24):N-(2-エチルフェニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 601 (2M + H)⁺, 301 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3.93分。

- 実施例3(25):N-ベンジル-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 573 (2M + H)⁺, 287 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3.80分。

- [0175] 実施例3(26):N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 641 (2M + H)⁺, 323, 321 (M + H)

)⁺;HPLC保持時間 : 3.89分。

実施例3(27):N-(4-フルオロフェニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.

2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 581 (2M + H)⁺, 291 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.84分。

[0176] 実施例3(28):1,3,3-トリメチル-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 681 (2M + H)⁺, 341 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4.10分。

実施例3(29):N-(2,5-ジメチルフェニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 601 (2M + H)⁺, 301 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.97分。

[0177] 実施例3(30):1,3,3-トリメチル-N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 637 (2M + H)⁺, 319 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.99分。

実施例3(31):N-(1-アダマンチル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 661 (2M + H)⁺, 331 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4.39分。

[0178] 実施例3(32):N-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 665 (2M + H)⁺, 333 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.89分。

実施例3(33):N-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 601 (2M + H)⁺, 301 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.89分。

LC保持時間 : 4.04分。

- [0179] 実施例3(34):N-メシチルー-1, 3, 3-トリメチルー-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 629 (2M + H)⁺, 315 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3.95分。

- 実施例3(35):N-(3, 5-ジクロロフェニル)-1, 3, 3-トリメチルー-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 683 (2M + H)⁺, 343, 341 (M + H)⁺, 214;HPLC保持時間 : 4.26分。

- [0180] 実施例3(36):N-(2, 5-ジクロロフェニル)-1, 3, 3-トリメチルー-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 683 (2M + H)⁺, 343, 341 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4.33分。

- 実施例3(37):N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1, 3, 3-トリメチルー-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 633 (2M + H)⁺, 317 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4.11分。

- [0181] 実施例3(38):N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1, 3, 3-トリメチルー-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 641 (2M + H)⁺, 323, 321 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4.04分。

- 実施例3(39):N-(1, 1'-ビフェニル-2-イル)-1, 3, 3-トリメチルー-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 697 (2M + H)⁺, 349 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4.19分。

- [0182] 実施例3(40):N-(2, 6-ジクロロフェニル)-1, 3, 3-トリメチルー-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 683 (2M + H)⁺, 343, 341 (M + H)

)⁺;HPLC保持時間 : 3.86分。

実施例3(41):1, 3, 3-トリメチル-N-(2-フェニルエチル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 601 (2M + H)⁺, 301 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.89分。

[0183] 実施例3(42):N-(2, 4-ジメチルフェニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 601 (2M + H)⁺, 301 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.95分。

実施例3(43):N-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 641 (2M + H)⁺, 323, 321 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4.00分。

[0184] 実施例3(44):N-(2, 5-ジメトキシフェニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 665 (2M + H)⁺, 333 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4.01分。

実施例3(45):N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 673 (2M + H)⁺, 339, 337 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4.19分。

[0185] 実施例3(46):エチル 4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾエート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 689 (2M + H)⁺, 345 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.99分。

実施例3(47):1, 3, 3-トリメチル-N-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 637 (2M + H)⁺, 319 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.99分。

LC保持時間 : 3.95分。

- [0186] 実施例3(48):N-(2-イソプロピル-6-メチルフェニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 657 (2M + H)⁺, 329 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4.02分。

実施例3(49):N-(2,3-ジメチルフェニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 601 (2M + H)⁺, 301 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3.91分。

- [0187] 実施例3(50):1,3,3-トリメチル-N-(4-フェノキシフェニル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 729 (2M + H)⁺, 365 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4.11分。

実施例3(51):N-(3-エチルフェニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 601 (2M + H)⁺, 301 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4.02分。

- [0188] 実施例3(52):N-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 633 (2M + H)⁺, 317 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3.80分。

実施例3(53):エチル 3-フェニル-2-[[(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)カルボニル]アミノ]プロパノエート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 745 (2M + H)⁺, 373 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 4.00分。

- [0189] 実施例3(54):エチル 3-[[(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)カルボニル]アミノ]ベンゾエート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 689 (2M + H)⁺, 345 (M + H)⁺;HP

LC保持時間 : 3.97分。

実施例3(55):N-(2-イソプロピルフェニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 629 (2M + H)⁺, 315 (M + H)⁺;HP

LC保持時間 : 4.02分。

[0190] 実施例3(56):1,3,3-トリメチル-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 601 (2M + H)⁺, 301 (M + H)⁺;HP

LC保持時間 : 3.89分。

実施例3(57):1,3,3-トリメチル-N-[(1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 625 (2M + H)⁺, 313 (M + H)⁺, 1

80;HPLC保持時間 : 3.91分。

[0191] 実施例3(58):N-(2,6-ジエチルフェニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 657 (2M + H)⁺, 329 (M + H)⁺;HP

LC保持時間 : 4.04分。

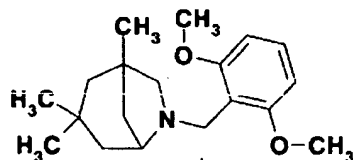
実施例3(59):N-(2-tert-ブチル-6-メチルフェニル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 685 (2M + H)⁺, 343 (M + H)⁺;HP

LC保持時間 : 4.11分。

[0192] 実施例4:6-(2,6-ジメトキシベンジル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

[化36]



1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(20mg)のテトラヒドロフラン(

0.40mL)溶液に、2, 6-ジメトキシベンズアルデヒド(43mg)、酢酸(0.004mL)およびMP-トリアセトキシボロヒドリド(アルゴノートテクノロジー社製, カタログ番号800415, 188mg)を室温で順次加えた。反応液を室温で1日攪拌した。反応液にPS-トシルヒドラジン(アルゴノートテクノロジー社製, カタログ番号800272, 153mg)とテトラヒドロフラン(1mL)を加えた。反応液を6時間攪拌した後、ろ過した。ろ液を濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物(40mg)を得た。

MS (ESI, Pos. 20 V) : 304 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.34分。

TLC: R_f 0.38 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.15 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 3.66 – 3.90 (m, 8 H), 3.17 – 3.28 (m, 1 H), 2.78 – 2.89 (m, 1 H), 2.30 – 2.44 (m, 1 H), 1.51 – 1.62 (m, 1 H), 1.30 – 1.46 (m, 2 H), 1.19 – 1.30 (m, 1 H), 1.16 (s, 3 H), 0.93 – 1.09 (m, 5 H), 0.82 (s, 3 H)。

[0193] 実施例4(1)~4(122)

2, 6-ジメトキシベンズアルデヒドの代わりに相当するアルデヒドを用いて、実施例4と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例4(1): 1, 3, 3-トリメチル-6-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 247 (M + H)⁺, 215; HPLC保持時間 : 3.20分。

[0194] 実施例4(2): 1, 5-ジメチル-2-フェニル-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 354 (M + H)⁺, 201; HPLC保持時間 : 3.14分。

実施例4(3): {5-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]-2-フリル}メチル アセテート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 306 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 18 分。

[0195] 実施例4(4):{5-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]-2-フリル}メタノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 264 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 2. 96 分。

実施例4(5):6-[(2E)-3-(2-フリル)-2-プロペニル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 260 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 27 分。

[0196] 実施例4(6):6-ベンジル-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 244 (M + H)⁺, 152;HPLC保持時間 : 3. 23分。

実施例4(7):6-(2-メトキシベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 274 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 29 分。

[0197] 実施例4(8):6-(2, 3-ジメトキシベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 304 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 33 分。

実施例4(9):6-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 304 (M + H)⁺, 151;HPLC保持時間 : 3. 34分。

[0198] 実施例4(10):1, 3, 3-トリメチル-6-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 334 (M + H)⁺, 181;HPLC保持時間 :

3. 42分。

実施例4(11):6-(2, 5-ジメトキシベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 304 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 31分。

[0199] 実施例4(12):{2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェノキシ}酢酸

MS (ESI, Pos. 20 V) : 318 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 18分。

実施例4(13):1, 3, 3-トリメチル-6-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 312 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 40分。

[0200] 実施例4(14):1, 3, 3-トリメチル-6-(2-メチルベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 258 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 31分。

実施例4(15):3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾニトリル

MS (ESI, Pos. 20 V) : 537 (2M + H)⁺, 269 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 18分。

[0201] 実施例4(16):6-(3-フルオロベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 262 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 27分。

実施例4(17):6-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 292 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 29

分。

- [0202] 実施例4(18):1, 3, 3-トリメチル-6-(3-フェノキシベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 336 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 55分。

- 実施例4(19):6-(3-メトキシベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 274 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 27分。

- [0203] 実施例4(20):6-(3, 4-ジメトキシベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 304 (M + H)⁺, 151;HPLC保持時間 : 3. 22分。

- 実施例4(21):1, 3, 3-トリメチル-6-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 334 (M + H)⁺, 181;HPLC保持時間 : 3. 23分。

- [0204] 実施例4(22):6-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 380 (M + H)⁺, 227;HPLC保持時間 : 3. 55分。

- 実施例4(23):6-[3-(ベンジルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 350 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 56分。

- [0205] 実施例4(24):3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 260 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 11

分。

実施例4(25):2-メトキシ-5-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 290 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 12分。

[0206] 実施例4(26):1, 3, 3-トリメチル-6-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 312 (M + H)⁺, 152;HPLC保持時間 : 3. 44分。

実施例4(27):1, 3, 3-トリメチル-6-(3-メチルベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 258 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 34分。

[0207] 実施例4(28):4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾニトリル

MS (ESI, Pos. 20 V) : 269 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 18分。

実施例4(29):6-(4-フルオロベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 262 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 25分。

[0208] 実施例4(30):N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェニル}アセトアミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 601 (2M + H)⁺, 301 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 07分。

実施例4(31):N, N-ジメチル-N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェニル}アミン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 287 (M + H)⁺, 135;HPLC保持時間 :

2. 98分。

- [0209] 実施例4(32):N, N-ジエチル-N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクター-6-イル)メチル]フェニル}アミン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 315 (M + H)⁺, 162;HPLC保持時間 :

2. 92分。

- 実施例4(33):1, 3, 3-トリメチル-6-(4-フェノキシベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 336 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 55 分。

- [0210] 実施例4(34):6-(4-メトキシベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 274 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 27 分。

- 実施例4(35):6-[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 350 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 58 分。

- [0211] 実施例4(36):6-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 234 (M + H)⁺, 154;HPLC保持時間 : 2. 87分。

- 実施例4(37):1, 3, 3-トリメチル-6-(1-ナフチルメチル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 294 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 44 分。

- [0212] 実施例4(38):6-[(4-メトキシ-1-ナフチル)メチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 324 (M + H)⁺, 171;HPLC保持時間 :

3. 49分。

実施例4(39):6-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 456 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 77分。

[0213] 実施例4(40):1, 3, 3-トリメチル-6-(1H-ピロール-2-イルメチル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 233 (M + H)⁺, 154;HPLC保持時間 : 3. 16分。

実施例4(41):1, 3, 3-トリメチル-6-(2-チエニルメチル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 250 (M + H)⁺, 152;HPLC保持時間 : 3. 20分。

[0214] 実施例4(42):1, 3, 3-トリメチル-6-[(3-メチル-2-チエニル)メチル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 264 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 27分。

実施例4(43):6-[(4-ブロモ-2-チエニル)メチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 330, 328 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 33分。

[0215] 実施例4(44):6-[(5-ブロモ-2-チエニル)メチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 330, 328 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 27分。

実施例4(45):3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]-1H-インドール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 283 (M + H)⁺, 154;HPLC保持時間 :

3. 31分。

[0216] 実施例4(46):1, 3, 3-トリメチル-6-(4-ピリジニルメチル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 245 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 2. 72分。

実施例4(47):4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 260 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 11分。

[0217] 実施例4(48):6-(1, 1'-ビフェニル-4-イルメチル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 320 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 56分。

実施例4(49):4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]安息香酸

MS (ESI, Pos. 20 V) : 288 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 09分。

[0218] 実施例4(50):メチル 4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾエート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 302 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 25分。

実施例4(51):1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 312 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 45分。

[0219] 実施例4(52):1, 3, 3-トリメチル-6-(4-メチルベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 258 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 34

分。

実施例4(53):N,N-ジメチル-N-{4-[(1E)-3-(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)-1-プロペニル]フェニル}アミン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 313 (M + H)⁺, 160; HPLC保持時間 : 3.01分。

[0220] 実施例4(54):2-[(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]キノリン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 295 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.38分。

実施例4(55):1,3,3-トリメチル-6-(3-ニトロベンジル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 289 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.25分。

[0221] 実施例4(56):2,6-ジtert-ブチル-4-[(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 372 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.75分。

実施例4(57):6-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 302 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.27分。

[0222] 実施例4(58):N,N-ジメチル-N-(3-{4-[(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]フェノキシ}プロピル)アミン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 345 (M + H)⁺, 173 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 2.98分。

実施例4(59):6-[4-(アリルオキシ)ベンジル]-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 300 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.44

分。

[0223] 実施例4(60):1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(オクチルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 372 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 4. 02分。

[0224] 実施例4(61):1-メチル-3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]-1H-インドール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 297 (M + H)⁺, 144;HPLC保持時間 : 3. 40分。

実施例4(62):6-(1-ベンゾフラン-2-イルメチル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 284 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 34分。

[0225] 実施例4(63):1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(1-ピロリジニル)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 313 (M + H)⁺, 160;HPLC保持時間 : 3. 47分。

実施例4(64):6-[2-(ベンジルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 350 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 60分。

[0226] 実施例4(65):6-[4-(ヘプチルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 358 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 93分。

実施例4(66):6-(1, 3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 288 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 25

分。

[0227] 実施例4(67):1, 3, 3-トリメチル-6-[(3, 5, 6-トリメチル-3-シクロヘキセン-1-イル)メチル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 290 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 58分。

実施例4(68):6-[4-(ヘキシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 374 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 77分。

[0228] 実施例4(69):4-{2, 5-ジメチル-3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]-1H-ピロール-1-イル}安息香酸

MS (ESI, Pos. 20 V) : 381 (M + H)⁺, 228;HPLC保持時間 : 3. 36分。

実施例4(70):6-[(6-クロロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)メチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 324, 322 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 34分。

[0229] 実施例4(71):6-(4-tert-ブチルベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 300 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 60分。

実施例4(72):1-アセチル-3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]-1H-インドール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 325 (M + H)⁺, 283, 196;HPLC保持時間 : 3. 36分。

[0230] 実施例4(73):6-[2-(tert-ブチルスルファニル)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 332 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 62

分。

実施例4(74):1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-6-アザ
ビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 328 (M + H)⁺, 152;HPLC保持時間 :
3. 47分。

[0231] 実施例4(75):6-[(3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]
-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 338 (M + H)⁺, 185;HPLC保持時間 :
3. 31分。

実施例4(76):6-{2-[(4-クロロフェニル)スルファニル]ベンジル}-1, 3, 3-トリメ
チル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 388, 386 (M + H)⁺;HPLC保持時間 :
3. 71分。

[0232] 実施例4(77):1, 3, 3-トリメチル-6-[(3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)メチ
ル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 314 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 45
分。

実施例4(78):4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)
メチル]-1-ナフトール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 310 (M + H)⁺, 154;HPLC保持時間 :
3. 33分。

[0233] 実施例4(79):N, N-ジエチル-N-(2-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ
[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェノキシ}エチル)アミン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 359 (M + H)⁺, 180 (M + 2H)²⁺;HP
LC保持時間 : 2. 98分。

実施例4(80):6-[(1R, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3. 1. 1]ヘプタ-2-エン-
2-イル]メチル}-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 288 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 56

分。

- [0234] 実施例4(81):6-[(6-メトキシ-2-ナフチル)メチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 324 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 47分。

実施例4(82):1, 3, 3-トリメチル-6-({4-[(2E)-4-メチル-2-ペンテニル]-3-シクロヘキセン-1-イル}メチル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 330 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 80分。

- [0235] 実施例4(83):6-[(5-クロロ-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 360, 358 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 40分。

実施例4(84):2-クロロ-3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]キノリン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 331, 329 (M + H)⁺, 152;HPLC保持時間 : 3. 31分。

- [0236] 実施例4(85):(3a'R, 5'R, 6'S, 6a'R)-5'-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]テトラヒドロスピロ[シクロヘキサ-1, 2'-プロ[2, 3- α][1, 3]ジオキソール]-6'-オール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 366 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 36分。

実施例4(86):1, 3, 3-トリメチル-6-(1, 3-チアゾール-2-イルメチル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 251 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 01分。

- [0237] 実施例4(87):6-[(5-エチル-2-チエニル)メチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 278 (M + H)⁺, 125; HPLC保持時間 : 3.42分。

実施例4(88): 2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]-8-キノリノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 311 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.29分。

[0238] 実施例4(89): 1, 3, 3-トリメチル-6-[(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 248 (M + H)⁺, 154; HPLC保持時間 : 2.78分。

実施例4(90): 1, 3, 3-トリメチル-6-[(2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 310 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.03分。

[0239] 実施例4(91): 6-({5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フリル}メチル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 446 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.77分。

実施例4(92): メチル 3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾエート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 302 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.25分。

[0240] 実施例4(93): 5-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]-2, 4(1H, 3H)-ピリミジンジオン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 278 (M + H)⁺, 226, 154; HPLC保持時間 : 2.87分。

実施例4(94): 6-([5-(4-クロロフェニル)-2-フリル]メチル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 346, 344 (M + H)⁺, 191; HPLC保持時間 : 3.60分。

[0241] 実施例4(95): 1, 3, 3-トリメチル-6-[3-(5-メチル-2-フリル)ブチル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 290 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.45分。

実施例4(96): 6-{[5-(3-クロロフェニル)-2-フリル]メチル}-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 346, 344 (M + H)⁺, 191; HPLC保持時間 : 3.60分。

[0242] 実施例4(97): メチル 3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]-1H-インドール-6-カルボキシレート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 341 (M + H)⁺, 154; HPLC保持時間 : 3.31分。

実施例4(98): 1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 643 (2M + H)⁺, 322 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.07分。

[0243] 実施例4(99): 6-{[5-(2-クロロフェニル)-2-フリル]メチル}-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 346, 344 (M + H)⁺, 191; HPLC保持時間 : 3.56分。

実施例4(100): 1, 3, 3-トリメチル-6-[(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 310 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.20分。

[0244] 実施例4(101): 1, 3, 3-トリメチル-6-({5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フリル}メチル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 378 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.58分。

実施例4(102): 1, 3, 3-トリメチル-6-({5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フリル}メチル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 378 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.64分。

[0245] 実施例4(103): 6-({5-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フリル}メチル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 414, 412 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.69分。

実施例4(104): 1, 3, 3-トリメチル-6-({5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フリル}メチル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 394 (M + H)⁺, 241; HPLC保持時間 : 3.64分。

[0246] 実施例4(105): 2-ブロモ-6-メトキシ-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 370, 368 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.28分。

実施例4(106): 2-ニトロ-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 305 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.21分。

[0247] 実施例4(107): 2-ブロモ-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 340, 338 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.23分。

実施例4(108): 2-メトキシ-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 290 (M + H)⁺, 154;HPLC保持時間 : 3. 13分。

[0248] 実施例4(109):2-メトキシ-6-ニトロ-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 335 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 23分。

実施例4(110):2-フルオロ-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 278 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 14分。

[0249] 実施例4(111):3-メトキシ-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 290 (M + H)⁺, 228;HPLC保持時間 : 3. 19分。

実施例4(112):2, 6-ジメチル-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 288 (M + H)⁺, 154;HPLC保持時間 : 3. 26分。

[0250] 実施例4(113):3, 5-ジメトキシ-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 320 (M + H)⁺, 154;HPLC保持時間 : 3. 31分。

実施例4(114):2-クロロ-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 296, 294 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 21分。

[0251] 実施例4(115):2, 6-ジメトキシ-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 320 (M + H)⁺, 154; HPLC保持時間 : 3.13分。

実施例4(116): 1, 3, 3-トリメチル-6-(4-ニトロベンジル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

TLC: R_f 0.50 (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1);

NMR (CDCl₃) : δ 8.16 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.54 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 3.89 (d, J=14.8 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=14.8 Hz, 1 H), 2.92 – 3.09 (m, 2 H), 2.10 (dd, J=9.5, 1.7 Hz, 1 H), 1.50 – 1.77 (m, 2 H), 1.40 – 1.51 (m, 1 H), 1.32 – 1.34 (m, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 1.08 – 1.20 (m, 2 H), 1.03 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H)。

[0252] 実施例4(117): 2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

TLC: R_f 0.36 (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.16 (td, J=7.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=7.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J=7.6, 1.1 Hz, 1 H), 6.75 (td, J=7.6, 1.1 Hz, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.14 – 3.21 (m, 2 H), 2.14 (dd, J=10.8, 1.7 Hz, 1 H), 1.67 – 1.77 (m, 2 H), 1.44 – 1.53 (m, 1 H), 1.33 – 1.40 (m, 1 H), 1.23 (s, 3 H), 1.20 – 1.28 (m, 1 H), 1.14 – 1.20 (m, 1 H), 1.07 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H)。

[0253] 実施例4(118): 3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

TLC: R_f 0.45 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.15 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 6.85 – 6.96 (m, 2 H), 6.68 (dd, J=7.8, 2.7 Hz, 1 H), 3.75 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 3.63 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 3.00 – 3.11 (m, 1 H), 2.94 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 2.09 (dd, J=9.7, 1.8

Hz, 1 H), 1.53 – 1.70 (m, 2 H), 1.38 – 1.49 (m, 1 H),
1.31 – 1.35 (m, 1 H), 1.35 (s, 3 H), 1.04 – 1.18 (m,
2 H), 1.01 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H)。

[0254] 実施例4(119):3-クロロ-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オク
タ-6-イル)メチル]フェノール

TLC:Rf 0.40(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=2
.6 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J=8.4, 2.6 Hz, 1 H), 3.83 (d, J
=14.5 Hz, 1 H), 3.65 (d, J=14.5 Hz, 1 H), 3.01 – 3.09
(m, 1 H), 2.98 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 2.15 (dd, J=9.5, 1
.7 Hz, 1 H), 1.62 – 1.72 (m, 1 H), 1.53 – 1.63 (m, 1
H), 1.38 – 1.48 (m, 1 H), 1.31 (s, 3 H), 1.29 – 1.35 (m,
1 H), 1.07 – 1.18 (m, 2 H), 1.03 (s, 3 H), 0.89 (s,
3 H)。

[0255] 実施例4(120):6-[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルベンジル]-1, 3, 3-トリメチル
-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC:Rf 0.21(ヘキサン:酢酸エチル=10:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.28 – 7.49 (m, 5 H), 7.25 (d, J=7.0
Hz, 1 H), 6.79 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 6.74 (dd, J=7.0, 2.
6 Hz, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.68 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3
.54 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.04 – 3.12 (m, 1 H), 2.88 (d
, J=9.7 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.11 (dd, J=9.7, 1.6
Hz, 1 H), 1.59 – 1.69 (m, 1 H), 1.47 – 1.57 (m, 1 H),
1.35 – 1.45 (m, 1 H), 1.26 (s, 3 H), 1.19 – 1.35 (m,
1 H), 1.05 – 1.16 (m, 2 H), 1.02 (s, 3 H), 0.86 (s, 3
H)。

[0256] 実施例4(121):6-[2, 4-ビス(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチ
ル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC:Rf 0.28(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.57 – 6.64 (m, 2 H), 4.63 – 4.71 (m, 4 H), 3.79 (d, J=14.8 Hz, 1 H), 3.62 (d, J=14.8 Hz, 1 H), 3.03 – 3.10 (m, 1 H), 2.98 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 2.53 (t, J=2.4 Hz, 1 H), 2.50 (t, J=2.4 Hz, 1 H), 2.14 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 1.54 – 1.73 (m, 2 H), 1.38 – 1.47 (m, 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.24 – 1.31 (m, 1 H), 1.04 – 1.19 (m, 2 H), 1.01 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H)。

[0257] 実施例4(122):1, 3, 3-トリメチル-6-{1-[4-(2-プロピニルオキシ)フェニル]エチル}-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

TLC:Rf 0.50(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.16 – 7.34 (m, 2 H), 6.83 – 6.98 (m, 2 H), 4.66 – 4.69 (m, 2 H), 3.46 – 3.62 (m, 1 H), 2.89 – 3.38 (m, 1 H), 1.95 – 2.61 (m, 3 H), 0.79 – 1.64 (m, 18 H)。

[0258] 実施例4(123):1, 3, 3-トリメチル-6-{[5-(2-プロピニルオキシ)-2-ビフェニルイル]メチル}-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

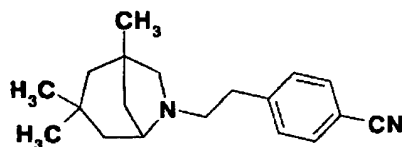
TLC:Rf 0.32(クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.30 – 7.44 (m, 5 H), 6.96 (dd, J=8.4, 2.7 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 4.70 (d, J=2.4 Hz, 2 H), 3.66 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 3.52 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 2.93 – 3.00 (m, 1 H), 2.89 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 2.52 (t, J=2.4 Hz, 1 H), 2.01 (dd, J=9.9, 1.5 Hz, 1 H), 1.30 – 1.62 (m, 4 H), 1.28 (s, 3 H), 0.96 – 1.12 (m, 2 H), 0.95 (s, 3 H), 0.87 (s, 3 H)。

[0259] 実施例5:4-[2-(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)エ

チル]ベンゾニトリル

[化37]



PS-トシルクロライド(アルゴノートテクノロジー社製, カタログ番号800278, 500mg, 0.82mmol)のピリジーン-塩化メチレン(1:1, 10mL)懸濁液に、2-(4-シアノフェニル)エタノール(120mg)を室温で加えた。反応液を室温で1日攪拌し、ろ過した。得られた樹脂を塩化メチレン(5mL)で3回、N, N-ジメチルホルムアミド(5mL)で5回、N, N-ジメチルホルムアミド-水(3:1, 5mL)で5回、テトラヒドロフラン(5mL)で3回および塩化メチレン(5mL)で3回順次洗浄した後、減圧下一晩乾燥し、白色樹脂(535mg)を得た。得られた樹脂(535mg)と1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(251mg)のアセトニトリル(10mL)懸濁液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.57mL)を加えた。反応液を70℃で1日攪拌した。室温に冷却した後、反応液にPS-イソシアネート(1.61 g)を加えた。反応液を室温で3時間攪拌した後、ろ過した。得られた樹脂を塩化メチレン(10mL)で2回洗浄した。ろ液と洗浄液を合わせて濃縮した。得られた油状物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)(塩化メチレン:メタノール=50:1)で精製することにより、下記の物性値を有する本発明化合物(39mg)を得た。

TLC:Rf 0.40(クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.55 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 3.01 - 3.10 (m, 1 H), 2.82 - 2.95 (m, 2 H), 2.65 - 2.78 (m, 3 H), 2.10 (dd, J=9.3, 1.7 Hz, 1 H), 1.34 - 1.64 (m, 2 H), 1.33 - 1.43 (m, 1 H), 1.23 - 1.33 (m, 1 H), 1.07 (s, 3 H), 1.05 - 1.17 (m, 1 H), 1.01 (s, 3 H), 0.93 - 1.00 (m, 1 H), 0.85 (s, 3 H)。

[0260] 実施例5(1):1, 3, 3-トリメチル-6-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

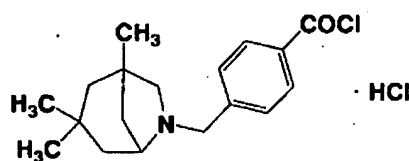
2-(4-シアノフェニル)エタノールの代わりに2-(4-ニトロフェニル)エタノールを用いて、実施例5と同様の操作に付し、下記物性値を有する本発明化合物(19mg)を得た。

TLC:Rf 0.40(クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR (CDCl₃) : δ 8.12 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.37 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 3.03 - 3.11 (m, 1 H), 2.85 - 2.96 (m, 2 H), 2.68 - 2.83 (m, 3 H), 2.11 (dd, J=9.3, 1.7 Hz, 1 H), 1.42 - 1.63 (m, 2 H), 1.34 - 1.42 (m, 1 H), 1.22 - 1.32 (m, 1 H), 1.07 - 1.19 (m, 1 H), 1.07 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.92 - 1.00 (m, 1 H), 0.85 (s, 3 H)。

[0261] 実施例6:4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル) メチル]ベンゾイル クロライド 塩酸塩

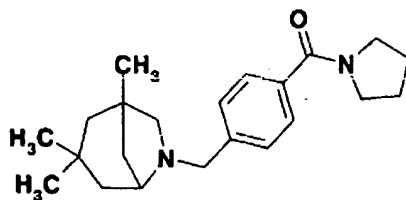
[化38]



実施例4(49)で製造した化合物(400mg)の塩化メチレン(8mL)溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド(0.020mL)および塩化オキサリル(0.162mL)を加えた。反応液を室温で2時間攪拌し、濃縮した。得られた残渣をトルエン(10mL)に溶解し、濃縮した。得られた残渣を再度トルエン(10mL)に溶解し、濃縮し、本発明化合物(420mg)を得た。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

[0262] 実施例7:1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

[化39]



実施例6で製造した化合物の塩化メチレン溶液(0.25mol/L, 0.040mL)にPS-DIEA(アルゴノートテクノロジー社製, カタログ番号800281, 10mg, 0.040mmol)およびピロリジンの1,4-ジオキサン溶液(0.50mol/L, 0.040mL)を室温で順次加えた。反応液を室温で1日攪拌した。PS-イソシアネート(アルゴノートテクノロジー社製, カタログ番号800262, 20mg, 0.030mmol)を加えた。反応液を室温で6時間攪拌した後、ろ過した。ろ液を濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物(3.4mg)を得た。

MS (ESI, Pos. 20 V) : 681 (2M + H)⁺, 341 (M + H)⁺, 288; HPLC保持時間 : 3.11分。

TLC: R_f 0.56 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 3.80 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 3.60 – 3.74 (m, 3 H), 3.41 – 3.50 (m, 2 H), 2.99 – 3.08 (m, 1 H), 2.95 (dd, J=9.7, 0.9 Hz, 1 H), 2.09 (dd, J=9.7, 1.7 Hz, 1 H), 1.80 – 2.02 (m, 4 H), 1.56 – 1.68 (m, 2 H), 1.38 – 1.47 (m, 1 H), 1.24 – 1.37 (m, 4 H), 1.05 – 1.16 (m, 2 H), 1.01 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H)。

[0263] 実施例7(1)～7(168)

ピロリジンの代わりに相当するアミンを用いて、実施例7と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例7(1): 6-[4-(1-アゾカニルカルボニル)ベンジル]-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 765 (2M + H)⁺, 383 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.46分。

[0264] 実施例7(2): 1,3,3-トリメチル-6-[4-(1,3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)ベンジル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 359 (M + H)⁺, 288; HPLC保持時間 : 3.14分。

実施例7(3):6-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イルカルボニル)ベンジル]-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 677 (2M + H)⁺, 339 (M + H)⁺, 288; HPLC保持時間 : 3.09分。

[0265] 実施例7(4):((2S)-1-{4-[(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-2-ピロリジニル)メタノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 741 (2M + H)⁺, 371 (M + H)⁺, 288; HPLC保持時間 : 3.05分。

実施例7(5):6-(4-{[4-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 979 (2M + H)⁺, 490 (M + H)⁺, 356; HPLC保持時間 : 3.01分。

[0266] 実施例7(6):1,3,3-トリメチル-6-{4-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)カルボニル]ベンジル}-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 863 (2M + H)⁺, 432 (M + H)⁺, 216.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 3.25分。

実施例7(7):6-(4-{[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 923 (2M + H)⁺, 462 (M + H)⁺, 231.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 3.13分。

[0267] 実施例7(8):1,3,3-トリメチル-6-[4-({4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ベンジル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 500 (M + H)⁺, 250.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 3.58分。

実施例7(9):4-{4-[(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジニルカルボアルデヒド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 384 (M + H)⁺, 225; HPLC保持時間 : 2.95分。

- [0268] 実施例7(10):エチル 4-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジンカルボキシレート
MS (ESI, Pos. 20 V) : 855 (2M + H)⁺, 428 (M + H)⁺, 195;HPLC保持時間 : 3. 17分。
- 実施例7(11):6-[4-({4-[(4-クロロフェニル)(フェニル)メチル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 558, 556 (M + H)⁺, 356, 201;HPLC保持時間 : 3. 31分。
- [0269] 実施例7(12):1, 3, 3-トリメチル-6-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル]ベンジル}-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 739 (2M + H)⁺, 370 (M + H)⁺, 185. 5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 2. 84分。
- 実施例7(13):6-{4-[(4-ベンジル-1-ピペラジニル)カルボニル]ベンジル}-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 891 (2M + H)⁺, 446 (M + H)⁺, 223. 5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 2. 99分。
- [0270] 実施例7(14):2-(4-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジニル)エタノール
MS (ESI, Pos. 20 V) : 799 (2M + H)⁺, 400 (M + H)⁺, 200. 5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 2. 84分。
- 実施例7(15):1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(4-モルホリニルカルボニル)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 357 (M + H)⁺, 288;HPLC保持時間 : 3. 03分。
- [0271] 実施例7(16):1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(4-チオモルホリニルカルボニル)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 745 (2M + H)⁺, 373 (M + H)⁺, 288;HPLC保持時間 : 3. 19分。

実施例7(17):1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(1-ピペリジニルカルボニル)ベンジル]-
6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 709 (2M + H)⁺, 355 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 21分。

[0272] 実施例7(18):1, 3, 3-トリメチル-6-{4-[(2-メチル-1-ピペリジニル)カルボニル]
ベンジル}-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 737 (2M + H)⁺, 369 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 28分。

実施例7(19):(1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-
イル)メチル]ベンゾイル}-2-ピペリジニル)メタノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 769 (2M + H)⁺, 385 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 08分。

[0273] 実施例7(20):6-{4-[(2-エチル-1-ピペリジニル)カルボニル]ベンジル}-1, 3
, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 765 (2M + H)⁺, 383 (M + H)⁺, 1
82;HPLC保持時間 : 3. 36分。

実施例7(21):2-(1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-
イル)メチル]ベンゾイル}-2-ピペリジニル)エタノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 797 (2M + H)⁺, 399 (M + H)⁺, 2
88;HPLC保持時間 : 3. 07分。

[0274] 実施例7(22):1, 3, 3-トリメチル-6-{4-[(3-メチル-1-ピペリジニル)カルボニル]
ベンジル}-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 737 (2M + H)⁺, 369 (M + H)⁺, 3
02;HPLC保持時間 : 3. 31分。

実施例7(23):6-{4-[(3, 5-ジメチル-1-ピペリジニル)カルボニル]ベンジル}-1
, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 765 (2M + H)⁺, 383 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 40分。

- [0275] 実施例7(24): (1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-3-ピペリジニル)メタノール
MS (ESI, Pos. 20 V) : 769 (2M + H)⁺, 385 (M + H)⁺, 288; HPLC保持時間 : 3. 05分。
- 実施例7(25): エチル 1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-4-ピペリジンカルボキシレート
MS (ESI, Pos. 20 V) : 853 (2M + H)⁺, 427 (M + H)⁺, 302; HPLC保持時間 : 3. 26分。
- [0276] 実施例7(26): 1, 3, 3-トリメチル-6-{4-[(4-メチル-1-ピペリジニル)カルボニル]ベンジル}-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 737 (2M + H)⁺, 369 (M + H)⁺, 302; HPLC保持時間 : 3. 31分。
- 実施例7(27): 6-{4-[(4-ベンジル-1-ピペリジニル)カルボニル]ベンジル}-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 889 (2M + H)⁺, 445 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3. 57分。
- [0277] 実施例7(28): 2-(1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-4-ピペリジニル)エタノール
MS (ESI, Pos. 20 V) : 797 (2M + H)⁺, 399 (M + H)⁺, 288; HPLC保持時間 : 3. 06分。
- 実施例7(29): 1, 3, 3-トリメチル-6-(4-{[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 433 (M + H)⁺, 217; HPLC保持時間 : 2. 90分。
- [0278] 実施例7(30): 1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}デカヒドロキノリン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 817 (2M + H)⁺, 409 (M + H)⁺, 288; HPLC保持時間 : 3. 51分。

実施例7(31):2-[4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 805 (2M + H)⁺, 403 (M + H)⁺; HP
LC保持時間 : 3. 38分。

[0279] 実施例7(32):6-[4-(1-アゼパニルカルボニル)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 737 (2M + H)⁺, 369 (M + H)⁺, 3
02; HPLC保持時間 : 3. 28分。

実施例7(33):6-(4-[(2S)-2-(メキシメチル)-1-ピロリジニル]カルボニル)ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 769 (2M + H)⁺, 385 (M + H)⁺, 2
88; HPLC保持時間 : 3. 16分。

[0280] 実施例7(34):2-[4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル]デカヒドロイソキノリン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 817 (2M + H)⁺, 409 (M + H)⁺; HP
LC保持時間 : 3. 50分。

実施例7(35):1, 3, 3-トリメチル-6-(4-[(2S)-2-(1-ピロリジニルメチル)-1-ピロリジニル]カルボニル)ベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 424 (M + H)⁺, 212. 5 (M + 2H)²⁺;
HPLC保持時間 : 2. 94分。

[0281] 実施例7(36):N-(2, 6-ジメチルフェニル)-N-(((2S)-1-[4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル]-2-ピロリジニル)メチル]アミン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 947 (2M + H)⁺, 474 (M + H)⁺, 2
88; HPLC保持時間 : 3. 14分。

実施例7(37):2-[4-[3-(1-[4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル]-4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル]エタノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 524 (M + H)⁺, 387, 262.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3.06分。

[0282] 実施例7(38):6-(4-{[4-(2-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 931 (2M + H)⁺, 468, 466 (M + H)⁺, 233.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3.52分。

実施例7(39):6-[4-(1-アゾナニルカルボニル)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 793 (2M + H)⁺, 397 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.42分。

[0283] 実施例7(40):6-{4-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)カルボニル]ベンジル}-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 795 (2M + H)⁺, 398 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 2.99分。

実施例7(41):N-メチル-N-(1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-3-ピロリジニル)アセトアミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 823 (2M + H)⁺, 412 (M + H)⁺, 288;HPLC保持時間 : 2.99分。

[0284] 実施例7(42):N-エチル-N-(1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-3-ピロリジニル)アセトアミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 851 (2M + H)⁺, 426 (M + H)⁺, 288;HPLC保持時間 : 3.06分。

実施例7(43):tert-ブチル 1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-3-ピロリジニルカーバメート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 911 (2M + H)⁺, 456 (M + H)⁺, 302;HPLC保持時間 : 3.28分。

[0285] 実施例7(44):1, 3, 3-トリメチル-6-{4-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]ベンジル}-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 767 (2M + H)⁺, 384 (M + H)⁺, 192.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 2.86分。

実施例7(45):6-{4-[(4-エチル-1-ピペラジニル)カルボニル]ベンジル}-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 767 (2M + H)⁺, 384 (M + H)⁺, 192.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 2.86分。

[0286] 実施例7(46):((2R)-1-{4-[(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-2-ピロリジニル)メタノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 741 (2M + H)⁺, 371 (M + H)⁺, 288;HPLC保持時間 : 3.04分。

実施例7(47):6-(4-{[(2R)-2-(メキシメチル)-1-ピロリジニル]カルボニル}ベンジル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 769 (2M + H)⁺, 385 (M + H)⁺, 288;HPLC保持時間 : 3.16分。

[0287] 実施例7(48):(4aR,8aS)-2-{4-[(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}デカヒドロイソキノリン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 817 (2M + H)⁺, 409 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.53分。

実施例7(49):ジフェニル((2R)-1-{4-[(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-2-ピロリジニル)メタノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 523 (M + H)⁺, 423;HPLC保持時間 : 3.56分。

[0288] 実施例7(50):6-(4-{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]カルボニル}ベンジル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 769 (2M + H)⁺, 385 (M + H)⁺, 288;HPLC保持時間 : 3.15分。

実施例7(51):N-((3R)-1-{4-[(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-3-ピロリジニル)アセトアミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 795 (2M + H)⁺, 398 (M + H)⁺, 225; HPLC保持時間 : 2.95分。

[0289] 実施例7(52): N-((3S)-1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-3-ピロリジニル)アセトアミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 795 (2M + H)⁺, 398 (M + H)⁺, 154; HPLC保持時間 : 2.95分。

実施例7(53): (4aS, 8aS)-2-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}デカヒドロイソキノリン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 817 (2M + H)⁺, 409 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.48分。

[0290] 実施例7(54): tert-ブチル (3R)-1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-3-ピロリジニルカーバメート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 911 (2M + H)⁺, 456 (M + H)⁺, 302; HPLC保持時間 : 3.26分。

実施例7(55): tert-ブチル (3S)-1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-3-ピロリジニルカーバメート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 911 (2M + H)⁺, 456 (M + H)⁺, 302; HPLC保持時間 : 3.27分。

[0291] 実施例7(56): (3R)-N, N-ジメチル-1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-3-ピロリジンアミン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 384 (M + H)⁺, 192.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 2.85分。

実施例7(57): (3S)-N, N-ジメチル-1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-3-ピロリジンアミン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 767 (2M + H)⁺, 384 (M + H)⁺, 192.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 2.84分。

[0292] 実施例7(58): tert-ブチル メチル(1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-3-ピロリジニル)カーバメート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 939 (2M + H)⁺, 470 (M + H)⁺; HP
LC保持時間 : 3.34分。

実施例7(59):ジメチル 3-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オ
クタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジカルボキシレート
MS (ESI, Pos. 20 V) : 949 (2M + H)⁺, 475 (M + H)⁺, 3
02; HPLC保持時間 : 3.25分。

[0293] 実施例7(60):N, N-ジメチル-1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2
.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-3-ピロリジンアミン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 767 (2M + H)⁺, 384 (M + H)⁺, 1
92.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 2.85分。

実施例7(61):N, N-ジエチル-1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.
2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-3-ピロリジンアミン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 823 (2M + H)⁺, 412 (M + H)⁺, 2
06.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 2.88分。

[0294] 実施例7(62):6-[4-(1-アゼチジニルカルボニル)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル
-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 653 (3M + H)⁺, 327 (M + H)⁺, 28
8, 195; HPLC保持時間 : 3.08分。

実施例7(63):6-{4-[(2, 5-ジメチル-1-ピロリジニル)カルボニル]ベンジル}-1
, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 737 (2M + H)⁺, 369 (M + H)⁺, 3
02; HPLC保持時間 : 3.28分。

[0295] 実施例7(64):6-[4-(3, 6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジニルカルボニル)ベンジル]-1
, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 705 (2M + H)⁺, 353 (M + H)⁺, 3
02; HPLC保持時間 : 3.20分。

実施例7(65):6-(4-{[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}
ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 899 (2M + H)⁺, 450 (M + H)⁺, 25.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 3.35分。

[0296] 実施例7(66): 1-[4-(4-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジニル)フェニル]エタノン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 474 (M + H)⁺, 302; HPLC保持時間 : 3.30分。

実施例7(67): 6-{4-[(2, 6-ジメチル-4-ホルホルニル)カルボニル]ベンジル}-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 769 (2M + H)⁺, 385 (M + H)⁺, 288; HPLC保持時間 : 3.09分。

[0297] 実施例7(68): 8-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 825 (2M + H)⁺, 413 (M + H)⁺, 288; HPLC保持時間 : 3.13分。

実施例7(69): エチル 1-[4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル]-2-ピペリジンカルボキシレート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 853 (2M + H)⁺, 427 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.38分。

[0298] 実施例7(70): N, N-ジエチル-1-[4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル]-3-ピペリジンカルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 907 (2M + H)⁺, 454 (M + H)⁺, 302; HPLC保持時間 : 3.21分。

実施例7(71): エチル 1-[4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル]-3-ピペリジンカルボキシレート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 853 (2M + H)⁺, 427 (M + H)⁺, 302; HPLC保持時間 : 3.29分。

[0299] 実施例7(72): 1, 3, 3-トリメチル-6-(4-{[2-(3-ピリジニル)-1-ピペリジニル]カルボニル}ベンジル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 863 (2M + H)⁺, 432 (M + H)⁺, 216.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 2.98分。

実施例7(73): 1'-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 4'-ビピペリジン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 875 (2M + H)⁺, 438 (M + H)⁺, 219.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 2.93分。

[0300] 実施例7(74): 1, 3, 3-トリメチル-6-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)カルボニル]ベンジル}-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 709 (2M + H)⁺, 355 (M + H)⁺, 302; HPLC保持時間 : 3.20分。

実施例7(75): 1, 3, 3-トリメチル-6-(4-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]カルボニル}ベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 847 (2M + H)⁺, 424 (M + H)⁺, 212.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 2.89分。

[0301] 実施例7(76): 6-[4-({4-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 558 (M + H)⁺, 356, 203; HPLC保持時間 : 3.29分。

実施例7(77): 6-(4-{[4-(2-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 899 (2M + H)⁺, 450 (M + H)⁺, 225.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 3.44分。

[0302] 実施例7(78): 6-(4-{[4-(3-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 923 (2M + H)⁺, 462 (M + H)⁺, 231.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 3.34分。

実施例7(79): 1, 3, 3-トリメチル-6-[4-({4-[(2E)-3-フェニル-2-プロペニル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 943 (2M + H)⁺, 472 (M + H)⁺, 356, 288;HPLC保持時間 : 3.11分。

[0303] 実施例7(80):2-[2-(4-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジニル)エトキシ]エタノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 887 (2M + H)⁺, 444 (M + H)⁺, 222.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 2.87分。

実施例7(81):tert-ブチル 4-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジニルカルボキシレート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 911 (2M + H)⁺, 456 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.35分。

[0304] 実施例7(82):6-{4-[(4-アリル-1-ピペラジニル)カルボニル]ベンジル}-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 791 (2M + H)⁺, 396 (M + H)⁺, 198.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 2.89分。

実施例7(83):メチル 1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-4-ピペリジンカルボキシレート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 825 (2M + H)⁺, 413 (M + H)⁺, 288;HPLC保持時間 : 3.18分。

[0305] 実施例7(84):ジ(2-ナフチル)((2S)-1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-2-ピロリジニル)メタノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 623 (M + H)⁺, 303;HPLC保持時間 : 3.85分。

実施例7(85):ベンジル 4-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジニルカルボキシレート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 979 (2M + H)⁺, 490 (M + H)⁺, 182;HPLC保持時間 : 3.40分。

[0306] 実施例7(86):tert-ブチル 4-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシレート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 939 (2M + H)⁺, 470 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.34分。

実施例7(87): 6-(4-{[4-(シクロヘキシルメチル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 903 (2M + H)⁺, 452 (M + H)⁺, 266.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 3.08分。

[0307] 実施例7(88): (3S)-N-(tert-ブチル)-2-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-イソキノリンカルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 502 (M + H)⁺, 350; HPLC保持時間 : 3.44分。

実施例7(89): 6-(4-{[4-(2-エトキシエチル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 855 (2M + H)⁺, 428 (M + H)⁺, 214.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 2.93分。

[0308] 実施例7(90): ジフェニル((3S)-2-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-イソキノリン)メタノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 585 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.68分。

実施例7(91): ベンジル 4-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 504 (M + H)⁺, 470; HPLC保持時間 : 3.38分。

[0309] 実施例7(92): 6-[4-((2R)-2-[フルオロ(ジフェニル)メチル]-1-ピロリジニル)カルボニル]ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 525 (M + H)⁺, 284; HPLC保持時間 : 3.69分。

実施例7(93):6-[4-((2S)-2-[フルオロ(ジフェニル)メチル]-1-ピロリジニル]カルボニル)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 525 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 69分。

- [0310] 実施例7(94):(1R)-1-(4-メトキシベンジル)-2-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロイソキノリン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 527 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 76分。

実施例7(95):6-(4-{[4-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 502, 500 (M + H)⁺, 250. 5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3. 63分。

- [0311] 実施例7(96):6-(4-{[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 919 (2M + H)⁺, 460 (M + H)⁺, 230. 5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3. 28分。

実施例7(97):6-{4-[(4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニル)カルボニル]ベンジル}-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 522 (M + H)⁺, 356, 167;HPLC保持時間 : 3. 21分。

- [0312] 実施例7(98):6-(4-{[4-(2-フロイル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン
MS (ESI, Pos. 20 V) : 899 (2M + H)⁺, 450 (M + H)⁺, 288;HPLC保持時間 : 3. 14分。

実施例7(99):エチル (4-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジニル)アセテート
MS (ESI, Pos. 20 V) : 883 (2M + H)⁺, 442 (M + H)⁺, 2

21.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 2.93分。

[0313] 実施例7(100):1, 3, 3-トリメチル-6-(4-{[4-(2-フェニルエチル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 919 (2M + H)⁺, 460 (M + H)⁺, 230.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3.08分。

実施例7(101):1, 3, 3-トリメチル-6-(4-{[4-(4-ピリジニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 433 (M + H)⁺, 217 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 2.92分。

[0314] 実施例7(102):2-(4-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジニル)ベンゾニトリル

MS (ESI, Pos. 20 V) : 913 (2M + H)⁺, 457 (M + H)⁺, 182;HPLC保持時間 : 3.40分。

実施例7(103):3-(4-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジニル)フェノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 895 (2M + H)⁺, 448 (M + H)⁺, 288;HPLC保持時間 : 3.11分。

実施例7(104):6-(4-{[4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 935 (2M + H)⁺, 468 (M + H)⁺, 234.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3.48分。

[0315] 実施例7(105):2-(4-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジニル)フェノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 448 (M + H)⁺, 288, 224.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3.09分。

実施例7(106):1, 3, 3-トリメチル-6-(4-{[4-(テトラヒドロ-2-フラニルカルボニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 907 (2M + H)⁺, 454 (M + H)⁺, 2

88;HPLC保持時間 : 3.04分。

[0316] 実施例7(107):(3S)-1-{4-[(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-3-ピロリジノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 713 (2M + H)⁺, 357 (M + H)⁺, 286;HPLC保持時間 : 2.96分。

実施例7(108):6-{4-[(4-ベンジル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]ベンジル}-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 919 (2M + H)⁺, 460 (M + H)⁺, 230;HPLC保持時間 : 3.02分。

[0317] 実施例7(109):1,3,3-トリメチル-6-(4-{[(2S)-2-(3-ピリジニル)-1-ピペリジニル]カルボニル}ベンジル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 863 (2M + H)⁺, 432 (M + H)⁺, 216.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 2.98分。

実施例7(110):2-{4-[(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 877 (2M + H)⁺, 439 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.51分。

[0318] 実施例7(111):4-{4-[(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1,4-ジアゼパン-1-カルボアルデヒド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 795 (2M + H)⁺, 398 (M + H)⁺, 225;HPLC保持時間 : 2.98分。

実施例7(112):6-(4-{[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 983 (2M + H)⁺, 492 (M + H)⁺, 246.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3.08分。

[0319] 実施例7(113):N-イソプロピル-2-(4-{4-[(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジニル)アセトアミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 909 (2M + H)⁺, 455 (M + H)⁺, 1

84;HPLC保持時間 : 2.94分。

実施例7(114):1, 3, 3-トリメチル-6-[4-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]ベンジル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 861 (2M + H)⁺, 431 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3.51分。

[0320] 実施例7(115):6-(4-[[4-(2, 4-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル]ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 919 (2M + H)⁺, 460 (M + H)⁺, 230.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3.53分。

実施例7(116):6-(4-[[4-(2, 3-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル]ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 919 (2M + H)⁺, 460 (M + H)⁺, 230.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3.57分。

[0321] 実施例7(117):6-(4-[[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル]ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 931 (2M + H)⁺, 468, 466 (M + H)⁺, 233.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3.53分。

実施例7(118):1, 3, 3-トリメチル-6-(4-[[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル]ベンジル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 891 (2M + H)⁺, 446 (M + H)⁺, 223.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3.32分。

[0322] 実施例7(119):6-(4-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル]ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 923 (2M + H)⁺, 462 (M + H)⁺, 231.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3.13分。

実施例7(120):1, 3, 3-トリメチル-6-[4-((4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジニル)カルボニル)ベンジル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 500 (M + H)⁺, 250.5 (M + 2H)²⁺;

HPLC保持時間 : 3. 59分。

[0323] 実施例7(121):1, 3, 3-トリメチル-6-(4-{[4-(2-ピラジニル)-1-ピペラジニル]
カルボニル}ベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 867 (2M + H)⁺, 434 (M + H)⁺, 2
17. 5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3. 07分。

実施例7(122):6-{4-[(4-シクロヘキシル-1-ピペラジニル)カルボニル]ベンジ
ル}-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 875 (2M + H)⁺, 438 (M + H)⁺, 2
19. 5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3. 00分。

[0324] 実施例7(123):6-(4-{[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベ
ンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 931 (2M + H)⁺, 468, 466 (M + H)
)⁺, 233. 5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3. 51分。

実施例7(124):1, 3, 3-トリメチル-6-(4-{[3-メチル-4-(3-メチルフェニル)-
1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 919 (2M + H)⁺, 460 (M + H)⁺, 2
30. 5;HPLC保持時間 : 3. 16分。

[0325] 実施例7(125):1, 3, 3-トリメチル-6-(4-{[3-メチル-4-(4-メチルフェニル)-
1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 919 (2M + H)⁺, 460 (M + H)⁺, 2
30. 5(M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3. 13分。

実施例7(126):6-(4-{[4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]カル
ボニル}ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 959 (2M + H)⁺, 482, 480 (M + H)
)⁺, 240. 5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3. 64分。

[0326] 実施例7(127):1, 3, 3-トリメチル-6-[4-({4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリ
ジニル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ
ン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 501 (M + H)⁺, 251 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 3.42分。

実施例7(128): N-フェニル-N-(1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-4-ピペリジニル)プロパンアミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 502 (M + H)⁺, 350, 302; HPLC保持時間 : 3.34分。

[0327] 実施例7(129): 6-(4-{[4-(2-メトキシエチル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 827 (2M + H)⁺, 414 (M + H)⁺, 207.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 2.88分。

実施例7(130): 1, 3, 3-トリメチル-6-[4-({4-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 937 (2M + H)⁺, 469 (M + H)⁺, 235 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 2.85分。

[0328] 実施例7(131): 6-(4-{[(2R, 5R)-2, 5-ビス(メトキシメチル)-1-ピロリジニル]カルボニル}ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 857 (2M + H)⁺, 429 (M + H)⁺, 329; HPLC保持時間 : 3.21分。

実施例7(132): 6-(4-{[(2S, 5S)-2, 5-ビス(メトキシメチル)-1-ピロリジニル]カルボニル}ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 857 (2M + H)⁺, 429 (M + H)⁺, 302; HPLC保持時間 : 3.20分。

[0329] 実施例7(133): 1, 3, 3-トリメチル-6-(4-{[4-(3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-1, 4-ジアゼパネ-1-イル]カルボニル}ベンジル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 530 (M + H)⁺, 265.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 3.50分。

実施例7(134): 6-(4-{[4-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1, 4-ジアゼパネ-

1-イル]カルボニル}ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 514, 512 (M + H)⁺, 370, 288, 256.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3.04分。

[0330] 実施例7(135):6-(4-{[4-(4-フルオロベンジル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]カルボニル}ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 955 (2M + H)⁺, 478 (M + H)⁺, 370;HPLC保持時間 : 3.06分。

実施例7(136):6-(4-{[4-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 995 (2M + H)⁺, 500, 498 (M + H)⁺, 249.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3.05分。

[0331] 実施例7(137):(3S, 4aS, 8aS)-N-(tert-ブチル)-2-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}デカヒドロ-3-イソキノリンカルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 508 (M + H)⁺, 423;HPLC保持時間 : 3.59分。

実施例7(138):2-(4-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)エタノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 827 (2M + H)⁺, 414 (M + H)⁺, 207.5 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 2.85分。

[0332] 実施例7(139):2-メチル-4-(4-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジニル)キノリン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 497 (M + H)⁺, 360, 288, 249 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3.04分。

実施例7(140):tert-ブチル (2S)-1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-2-ピロリジンカルボキシレート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 881 (2M + H)⁺, 441 (M + H)⁺;HP

LC保持時間 : 3. 38分。

[0333] 実施例7(141):1, 3, 3-トリメチル-6-{4-[(2-プロピル-1-ピペリジニル)カルボニル]ベンジル}-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 793 (2M + H)⁺, 397 (M + H)⁺;HP

LC保持時間 : 3. 47分。

実施例7(142):2-クロロ-11-(4-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジニル)ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 585, 583 (M + H)⁺, 446, 376, 292 (M + 2H)²⁺;HPLC保持時間 : 3. 30分。

[0334] 実施例7(143):1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 805 (2M + H)⁺, 403 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 43分。

実施例7(144):2-メチル-1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 833 (2M + H)⁺, 417 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 50分。

[0335] 実施例7(145):6-メチル-1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 833 (2M + H)⁺, 417 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 50分。

実施例7(146):6-フルオロ-2-メチル-1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 869 (2M + H)⁺, 435 (M + H)⁺;HP
LC保持時間 : 3. 51分。

[0336] 実施例7(147):7-(トリフルオロメチル)-1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 471 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 58 分。

実施例7(148):8-メチル-1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 833 (2M + H)⁺, 417 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 47分。

[0337] 実施例7(149):2-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}イソインドリン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 777 (2M + H)⁺, 389 (M + H)⁺;HPLC保持時間 : 3. 34分。

実施例7(150):6-(4-{[(2S)-2-ベンズヒドリル-1-ピロリジニル]カルボニル}ベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 507 (M + H)⁺, 266;HPLC保持時間 : 3. 63分。

[0338] 実施例7(151):(6, 7-ジメトキシ-2-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-イソキノリニル)アセトニトリル

MS (ESI, Pos. 20 V) : 502 (M + H)⁺, 365, 302;HPLC保持時間 : 3. 31分。

実施例7(152):(6, 7-ジエトキシ-2-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-イソキノリニル)アセトニトリル

MS (ESI, Pos. 20 V) : 530 (M + H)⁺, 423, 350;HPLC保持時間 : 3. 47分。

[0339] 実施例7(153):ジ(2-ナフチル)(1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-2-ピロリジニル)メタノール

MS (ESI, Pos. 20 V) : 623 (M + H)⁺, 303;HPLC保持時間 : 3. 85分。

実施例7(154): (2S)-N, N-ジメチル-1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-2-ピロリジンカルボキサミド

MS (ESI, Pos. 20 V) : 823 (2M + H)⁺, 412 (M + H)⁺, 288; HPLC保持時間 : 3. 04分。

[0340] 実施例7(155): メチル (2S)-1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボキシレート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 793 (2M + H)⁺, 397 (M + H)⁺, 288; HPLC保持時間 : 3. 09分。

実施例7(156): 1, 3, 3-トリメチル-6-{4-[[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル]ベンジル}-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 891 (2M + H)⁺, 446 (M + H)⁺, 223. 5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 3. 49分。

[0341] 実施例7(157): 1, 3, 3-トリメチル-6-{4-[(2-メチル-1, 3-チアゾリジン-3-イル)カルボニル]ベンジル}-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 745 (2M + H)⁺, 373 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3. 24分。

実施例7(158): 1, 3, 3-トリメチル-6-[4-({4-[2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 545 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3. 60分。

[0342] 実施例7(159): エチル (3-オキソ-1-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-2-ピペラジニル)アセテート

MS (ESI, Pos. 20 V) : 456 (M + H)⁺, 288; HPLC保持時間 : 3. 07分。

実施例7(160): 1, 3, 3-トリメチル-6-[4-({4-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

ン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 501 (M + H)⁺, 251 (M + 2H)²⁺; HP
LC保持時間 : 3.46分。

- [0343] 実施例7(161): 1, 3, 3-トリメチル-6-(4-{[4-(3-フェニル-1, 2, 4-チアジア
ゾール-5-イル)-1-ピペラジニル]カルボニル}ベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2.
1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 516 (M + H)⁺, 258.5 (M + 2H)²⁺;
HPLC保持時間 : 3.55分。

実施例7(162): 6-[4-({4-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-
ピペラジニル}カルボニル)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2.
1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 537, 535 (M + H)⁺, 268 (M + 2H)
²⁺; HPLC保持時間 : 3.64分。

- [0344] 実施例7(163): 4-(4-メキシフェニル)-5-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビ
シクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾイル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
3, 2-c]ピリジン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 515 (M + H)⁺; HPLC保持時間 : 3.61
分。

実施例7(164): 2-(4-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-
6-イル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジニル)ニコチノニトリル

MS (ESI, Pos. 20 V) : 915 (2M + H)⁺, 458 (M + H)⁺, 3
02; HPLC保持時間 : 3.29分。

- [0345] 実施例7(165): 6-[4-({4-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1
, 4-ジアゼパン-1-イル}カルボニル)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシク
ロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 551, 549 (M + H)⁺, 275 (M + 2
H)²⁺; HPLC保持時間 : 3.65分。

実施例7(166): 3-(4-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-

6-イル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジニル)-2-ピラジニカルボニトリル

MS (ESI, Pos. 20 V) : 459 (M + H)⁺, 343, 302; HPLC保持時間 : 3.27分。

[0346] 実施例7(167): 1, 3, 3-トリメチル-6-[4-((4-[4-(トリフルオロメチル)-2-ピリミジニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

MS (ESI, Pos. 20 V) : 516 (M + H)⁺, 258.5 (M + 2H)²⁺; HPLC保持時間 : 3.48分。

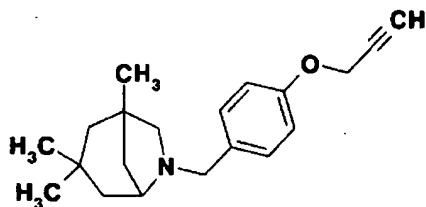
[0347] 実施例7(168): N-メトキシ-N-メチル-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンズアミド

TLC : R_f 0.30 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.61 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.40 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 3.82 (d, J=14.1 Hz, 1 H), 3.71 (d, J=14.1 Hz, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 3.01 - 3.07 (m, 1 H), 2.96 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 2.10 (dd, J=9.7, 1.7 Hz, 1 H), 1.51 - 1.68 (m, 2 H), 1.38 - 1.49 (m, 1 H), 1.28 - 1.38 (m, 4 H), 1.06 - 1.16 (m, 2 H), 1.02 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H)。

[0348] 実施例8: 1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

[化40]



実施例4(47)で製造した化合物(30mg)、プロパルギルアルコール(0.034mL)およびトリフェニルホスフィン(0.152mL)の無水テトラヒドロフラン(0.35mL)溶液に、ジエチルアゾジカルボン酸のトルエン溶液(40%, 0.15mL)を室温で加えた。

反応液を室温で1日攪拌した。反応液にLantern-TsOH(Mimotopes社製, カタログ番号MI-L1026, 0.15mmol)を加えた。反応液を2時間放置した後、Lantern-TsOHを取り出した。取り出したLantern-TsOHを塩化メチレン、メタノール、塩化メチレンおよびメタノールで順次洗浄した。得られたLantern-TsOHを10%トリエチルアミン-メタノール溶液で洗浄した。洗浄液をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(21mg)を得た。

TLC:Rf 0.55(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.29 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 4.67 (d, J=2.4 Hz, 2 H), 3.73 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 3.61 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 3.01 – 3.08 (m, 1 H), 2.91 (dd, J=9.6, 0.8 Hz, 1 H), 2.51 (t, J=2.4 Hz, 1 H), 2.08 (dd, J=9.6, 1.7 Hz, 1 H), 1.49 – 1.66 (m, 2 H), 1.36 – 1.47 (m, 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.22 – 1.31 (m, 1 H), 1.02 – 1.16 (m, 2 H), 1.00 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H)。

[0349] 実施例8(1)~8(25)

プロパルギルアルコールの代わりに相当するアルコールを用いて、実施例8と同様の操作に付すことによって、以下の本発明化合物を得た。

実施例8(1):6-(4-イソプロポキシベンジル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

TLC:Rf 0.63(酢酸エチル:ヘキサン=1:3);

NMR (CDCl₃) : δ 7.24 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 6.81 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 4.46 – 4.57 (m, 1 H), 3.72 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 3.60 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 3.03 – 3.10 (m, 1 H), 2.91 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 2.09 (dd, J=9.7, 1.7 Hz, 1 H), 1.49 – 1.77 (m, 2 H), 1.37 – 1.47 (m, 1 H), 1.33 (d, J=6.0 Hz, 6 H), 1.27 – 1.31 (m, 1 H), 1.25 (s, 3

H), 1.03 – 1.16 (m, 2 H), 1.00 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H)

。

[0350] 実施例8(2):6-[3-フルオロ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC : Rf 0.27 (ヘキサン:酢酸エチル=10:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.13 – 7.19 (m, 1 H), 6.97 – 7.07 (m, 2 H), 4.74 (d, J=2.6 Hz, 2 H), 3.71 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 3.60 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 2.99 – 3.07 (m, 1 H), 2.93 (dd, J=9.6, 1.0 Hz, 1 H), 2.53 (t, J=2.6 Hz, 1 H), 2.07 (dd, J=9.6, 1.7 Hz, 1 H), 1.50 – 1.66 (m, 2 H), 1.39 – 1.47 (m, 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.23 – 1.30 (m, 1 H), 1.04 – 1.17 (m, 2 H), 1.01 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H)。

[0351] 実施例8(3):6-[3-クロロ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC:Rf 0.27(ヘキサン:酢酸エチル=10:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.40 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 4.76 (d, J=2.4 Hz, 2 H), 3.71 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 3.59 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 3.00 – 3.07 (m, 1 H), 2.93 (dd, J=9.7, 0.7 Hz, 1 H), 2.53 (t, J=2.4 Hz, 1 H), 2.08 (dd, J=9.7, 1.5 Hz, 1 H), 1.50 – 1.67 (m, 2 H), 1.39 – 1.47 (m, 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.24 – 1.31 (m, 1 H), 1.05 – 1.16 (m, 2 H), 1.01 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H)。

[0352] 実施例8(4):6-[3-メトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC:Rf 0.38(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.08 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=8

. 1 Hz, 1 H), 6.81 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1 H), 4.74 (d, $J=2.4$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.73 (d, $J=13.5$ Hz, 1 H), 3.62 (d, $J=13.5$ Hz, 1 H), 3.00 – 3.09 (m, 1 H), 2.95 (dd, $J=9.7, 1.1$ Hz, 1 H), 2.49 (t, $J=2.4$ Hz, 1 H), 2.10 (dd, $J=9.7, 1.8$ Hz, 1 H), 1.52 – 1.68 (m, 2 H), 1.39 – 1.48 (m, 1 H), 1.36 (s, 3 H), 1.26 – 1.35 (m, 1 H), 1.04 – 1.17 (m, 2 H), 1.02 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H).

[0353] 実施例8(5):6-[3-ブロモ-5-メトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

TLC:Rf 0.40(ヘキサン:酢酸エチル=10:1);

NMR (CDCl_3) : δ 7.07 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 4.72 (d, $J=2.4$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.70 (d, $J=13.9$ Hz, 1 H), 3.59 (d, $J=13.9$ Hz, 1 H), 2.99 – 3.05 (m, 1 H), 2.97 (d, $J=10.6$ Hz, 1 H), 2.49 (t, $J=2.4$ Hz, 1 H), 2.09 (dd, $J=10.6, 1.7$ Hz, 1 H), 1.52 – 1.66 (m, 2 H), 1.40 – 1.49 (m, 1 H), 1.35 (s, 3 H), 1.24 – 1.31 (m, 1 H), 1.05 – 1.19 (m, 2 H), 1.02 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H).

[0354] 実施例8(6):1,3,3-トリメチル-6-[3-ニトロ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

TLC:Rf 0.30(ヘキサン:酢酸エチル=10:1);

NMR (CDCl_3) : δ 7.87 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J=8.6, 2.0$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 4.83 (d, $J=2.4$ Hz, 2 H), 3.77 (d, $J=13.9$ Hz, 1 H), 3.65 (d, $J=13.9$ Hz, 1 H), 2.99 – 3.06 (m, 1 H), 2.96 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 2.57 (t, $J=2.4$ Hz, 1 H), 2.09 (dd, $J=9.6, 1.7$ Hz, 1 H), 1.49 – 1.74 (m, 2 H), 1.39 – 1.48 (m, 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.24 – 1.37 (m, 1 H), 1.06 – 1.18 (m,

2 H), 1.02 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H)。

[0355] 実施例8(7):6-[3-プロモ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

TLC:Rf 0.43(ヘキサン:酢酸エチル=10:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.57 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 4.75 (d, J=2.4 Hz, 2 H), 3.70 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 3.59 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 2.99 - 3.06 (m, 1 H), 2.93 (d, J=10.6 Hz, 1 H), 2.53 (t, J=2.4 Hz, 1 H), 2.08 (dd, J=10.6, 1.6 Hz, 1 H), 1.50 - 1.65 (m, 2 H), 1.38 - 1.48 (m, 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.22 - 1.31 (m, 1 H), 1.04 - 1.17 (m, 2 H), 1.01 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H)。

[0356] 実施例8(8):6-[3-メトキシ-5-ニトロ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

TLC:Rf 0.30(ヘキサン:酢酸エチル=10:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.32 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 4.81 (d, J=2.6 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.77 (d, J=14.5 Hz, 1 H), 3.65 (d, J=14.5 Hz, 1 H), 2.95 - 3.07 (m, 2 H), 2.51 (t, J=2.6 Hz, 1 H), 2.11 (dd, J=9.7, 1.8 Hz, 1 H), 1.51 - 1.74 (m, 2 H), 1.40 - 1.50 (m, 1 H), 1.35 (s, 3 H), 1.23 - 1.33 (m, 1 H), 1.08 - 1.21 (m, 2 H), 1.03 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H)。

[0357] 実施例8(9):6-[3,5-ジメチル-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

TLC:Rf 0.43(ヘキサン:酢酸エチル=10:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.00 (s, 2 H), 4.48 (d, J=2.4 Hz, 2 H), 3.68 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 3.57 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 3.00 - 3.08 (m, 1 H), 2.92 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 2.50 (

t, $J=2.4$ Hz, 1 H), 2.30 (s, 6 H), 2.08 (dd, $J=9.3$, 1.6 Hz, 1 H), 1.52 – 1.66 (m, 2 H), 1.38 – 1.48 (m, 1 H), 1.35 (s, 3 H), 1.24 – 1.34 (m, 1 H), 1.03 – 1.17 (m, 2 H), 1.01 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H)。

[0358] 実施例8(10):6-[3,5-ジメトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

TLC:Rf 0.18(ヘキサン:酢酸エチル=10:1);

NMR (CDCl_3) : δ 6.66 (s, 2 H), 4.69 (d, $J=2.4$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 6 H), 3.73 (d, $J=13.7$ Hz, 1 H), 3.63 (d, $J=13.7$ Hz, 1 H), 2.99 – 3.08 (m, 1 H), 2.99 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 2.43 (t, $J=2.4$ Hz, 1 H), 2.11 (dd, $J=9.5$, 1.5 Hz, 1 H), 1.54 – 1.70 (m, 2 H), 1.40 – 1.49 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 1.28 – 1.36 (m, 1 H), 1.06 – 1.20 (m, 2 H), 1.03 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H)。

[0359] 実施例8(11):1,3,3-トリメチル-6-[4-(2-ペンチニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

TLC:Rf 0.36(ヘキサン:酢酸エチル=10:1);

NMR (CDCl_3) : δ 7.27 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 6.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 4.64 (t, $J=2.1$ Hz, 2 H), 3.72 (d, $J=13.4$ Hz, 1 H), 3.61 (d, $J=13.4$ Hz, 1 H), 3.02 – 3.08 (m, 1 H), 2.91 (d, $J=9.7$ Hz, 1 H), 2.18 – 2.30 (m, 2 H), 2.08 (dd, $J=9.7$, 1.7 Hz, 1 H), 1.50 – 1.67 (m, 2 H), 1.37 – 1.47 (m, 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.24 – 1.32 (m, 1 H), 1.14 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 1.03 – 1.13 (m, 2 H), 1.00 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H)。

[0360] 実施例8(12):6-[4-(3-ブチニルオキシ)ベンジル]-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

TLC:Rf 0.30(ヘキサン:酢酸エチル=10:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.27 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 6.83 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 4.09 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.72 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 3.60 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 3.01 – 3.07 (m, 1 H), 2.90 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 2.67 (td, J=7.0, 2.7 Hz, 2 H), 2.08 (dd, J=9.7, 1.7 Hz, 1 H), 2.03 (t, J=2.7 Hz, 1 H), 1.50 – 1.66 (m, 2 H), 1.37 – 1.47 (m, 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.24 – 1.32 (m, 1 H), 1.03 – 1.15 (m, 2 H), 1.00 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H)。

[0361] 実施例8(13):1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(3-ペンチニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

TLC:Rf 0.36(ヘキサン:酢酸エチル=10:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.26 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 6.83 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 4.03 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.71 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.60 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.01 – 3.09 (m, 1 H), 2.90 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 2.55 – 2.66 (m, 2 H), 2.08 (dd, J=9.5, 1.5 Hz, 1 H), 1.80 (t, J=2.6 Hz, 3 H), 1.48 – 1.67 (m, 2 H), 1.37 – 1.47 (m, 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.23 – 1.32 (m, 1 H), 1.03 – 1.15 (m, 2 H), 1.00 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H)。

[0362] 実施例8(14):1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(4-ペンチニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

TLC:Rf 0.36(ヘキサン:酢酸エチル=10:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.26 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.83 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 4.05 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 3.72 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 3.60 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 3.01 – 3.08 (m, 1 H), 2.90 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 2.40 (td, J=7.0, 2.7 Hz, 2 H), 2.08 (dd, J=9.5, 1.8 Hz, 1 H), 1.93 – 2.05 (m, 3 H), 1.50 – 1.66 (m, 2 H), 1.37 – 1.48 (m, 1 H), 1.

33 (s, 3 H), 1.24 – 1.32 (m, 1 H), 1.03 – 1.16 (m, 2 H), 1.00 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H)。

[0363] 実施例8(15):5-(2-プロピニルオキシ)-2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

TLC:Rf 0.50(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 6.83 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 6.38 (dd, J=8.2, 2.6 Hz, 1 H), 4.64 (d, J=2.4 Hz, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 3.11 – 3.23 (m, 2 H), 2.51 (t, J=2.4 Hz, 1 H), 2.12 (dd, J=10.8, 1.7 Hz, 1 H), 1.66 – 1.76 (m, 2 H), 1.48 (d, J=15.0 Hz, 1 H), 1.36 (d, J=15.0 Hz, 1 H), 1.21 (s, 3 H), 1.13 – 1.30 (m, 2 H), 1.06 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H)。

[0364] 実施例8(16):6-[2-メトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC:Rf 0.31(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=2.4 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.77 (d, J=14.8 Hz, 1 H), 3.60 (d, J=14.8 Hz, 1 H), 3.02 – 3.08 (m, 1 H), 2.99 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 2.53 (t, J=2.4 Hz, 1 H), 2.12 (dd, J=9.7, 1.8 Hz, 1 H), 1.58 – 1.69 (m, 2 H), 1.43 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 1.31 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 1.14 (dd, J=10.6, 1.8 Hz, 1 H), 1.07 (d, J=10.6 Hz, 1 H), 1.01 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H)。

[0365] 実施例8(17):6-[2-クロロ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC:Rf 0.48(ヘキサン:酢酸エチル=6:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.52 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=2

. 6 Hz, 1 H), 6.87 (dd, $J=8.6, 2.6$ Hz, 1 H), 4.66 (d, $J=2.6$ Hz, 2 H), 3.85 (d, $J=14.6$ Hz, 1 H), 3.67 (d, $J=14.6$ Hz, 1 H), 3.02 – 3.09 (m, 1 H), 2.99 (d, $J=9.7$ Hz, 1 H), 2.53 (t, $J=2.6$ Hz, 1 H), 2.15 (dd, $J=9.7, 1.8$ Hz, 1 H), 1.59 – 1.73 (m, 2 H), 1.38 – 1.48 (m, 1 H), 1.32 (s, 3 H), 1.24 – 1.37 (m, 1 H), 1.07 – 1.18 (m, 2 H), 1.03 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H)。

[0366] 実施例8(18):6-[2,6-ジメトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

TLC:Rf 0.30(クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CDCl_3) : δ 6.19 (s, 2 H), 4.68 (d, $J=2.4$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 6 H), 3.73 (d, $J=12.1$ Hz, 1 H), 3.63 (d, $J=12.1$ Hz, 1 H), 3.14 – 3.23 (m, 1 H), 2.80 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 2.54 (t, $J=2.4$ Hz, 1 H), 2.32 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 1.49 – 1.66 (m, 2 H), 1.31 – 1.45 (m, 1 H), 1.19 – 1.29 (m, 1 H), 1.16 (s, 3 H), 0.98 – 1.07 (m, 2 H), 0.97 (s, 3 H), 0.82 (s, 3 H)。

[0367] 実施例8(19):6-[2-メトキシ-6-メチル-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

TLC:Rf 0.28(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl_3) : δ 6.35 – 6.42 (m, 2 H), 4.66 (d, $J=2.4$ Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.67 – 3.77 (m, 1 H), 3.49 – 3.64 (m, 1 H), 2.98 – 3.14 (m, 1 H), 2.71 – 2.88 (m, 1 H), 2.53 (t, $J=2.4$ Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.12 – 2.28 (m, 1 H), 1.49 – 1.75 (m, 2 H), 1.22 – 1.45 (m, 2 H), 1.19 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.95 – 1.12 (m, 2 H), 0.83 (s, 3 H)。

[0368] 実施例8(20):6-[2-エトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1,3,3-トリメ

チル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC:Rf 0. 20(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7. 36 - 7. 77 (m, 1 H), 6. 55 (dd, J=8. 4, 2. 4 Hz, 1 H), 6. 48 (d, J=2. 4 Hz, 1 H), 4. 67 (d, J=2. 4 Hz, 2 H), 4. 00 (q, J=7. 0 Hz, 2 H), 3. 60 - 3. 94 (m, 2 H), 2. 94 - 3. 37 (m, 2 H), 2. 52 (t, J=2. 4 Hz, 1 H), 2. 15 - 2. 40 (m, 1 H), 1. 53 - 1. 95 (m, 3 H), 1. 41 (t, J=7. 0 Hz, 3 H), 1. 34 (s, 3 H), 1. 07 - 1. 30 (m, 3 H), 1. 04 (s, 3 H), 0. 92 (s, 3 H)。

[0369] 実施例8(21):1, 3, 3-トリメチル-6-[2-プロポキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC:Rf 0. 20(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7. 56 - 7. 86 (m, 1 H), 6. 57 (dd, J=8. 3, 2. 6 Hz, 1 H), 6. 49 (d, J=2. 6 Hz, 1 H), 4. 67 (d, J=2. 4 Hz, 2 H), 3. 90 (t, J=6. 6 Hz, 2 H), 3. 77 - 4. 12 (m, 2 H), 3. 09 - 3. 47 (m, 2 H), 2. 53 (t, J=2. 4 Hz, 1 H), 2. 30 - 2. 52 (m, 1 H), 1. 87 - 2. 15 (m, 2 H), 1. 72 - 1. 89 (m, 2 H), 1. 45 - 1. 55 (m, 1 H), 1. 35 - 1. 44 (m, 1 H), 1. 34 (s, 3 H), 1. 14 - 1. 33 (m, 2 H), 1. 05 (s, 3 H), 1. 04 (t, J=7. 4 Hz, 3 H), 0. 94 (s, 3 H)。

[0370] 実施例8(22):6-[2-ブトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC:Rf 0. 20(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7. 37 - 7. 66 (m, 1 H), 6. 54 (dd, J=8. 3, 2. 3 Hz, 1 H), 6. 48 (d, J=2. 3 Hz, 1 H), 4. 67 (d, J=2. 4 Hz, 2 H), 3. 92 (t, J=6. 5 Hz, 2 H), 3. 57 - 3. 98 (m, 2 H), 2. 93 - 3. 30 (m, 2 H), 2. 52 (t, J=2. 4 Hz, 1 H), 2. 09 - 2. 37 (m, 1 H), 1. 57 - 1. 85 (m, 4 H), 1. 40 - 1

. 56 (m, 3 H), 1.34 – 1.41 (m, 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.07 – 1.29 (m, 2 H), 1.03 (s, 3 H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 0.91 (s, 3 H)。

[0371] 実施例8(23):6-[2-イソブトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC:Rf 0.58(ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.52 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.45 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 4.66 (d, J=2.4 Hz, 2 H), 3.78 (d, J=14.6 Hz, 1 H), 3.67 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 3.61 (d, J=14.6 Hz, 1 H), 3.04 – 3.10 (m, 1 H), 2.98 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 2.52 (t, J=2.4 Hz, 1 H), 2.15 (dd, J=9.7, 1.6 Hz, 1 H), 2.02 – 2.13 (m, 1 H), 1.54 – 1.71 (m, 2 H), 1.37 – 1.48 (m, 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.20 – 1.31 (m, 1 H), 0.94 – 1.18 (m, 11 H), 0.89 (s, 3 H)。

[0372] 実施例8(24):1, 3, 3-トリメチル-6-[2-メチル-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC:Rf 0.43(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.69 – 6.79 (m, 2 H), 4.66 (d, J=2.4 Hz, 2 H), 3.68 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.54 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.03 – 3.12 (m, 1 H), 2.88 (dd, J=9.7, 1.1 Hz, 1 H), 2.50 (t, J=2.4 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.11 (dd, J=9.7, 1.7 Hz, 1 H), 1.59 – 1.70 (m, 1 H), 1.40 – 1.58 (m, 2 H), 1.30 – 1.40 (m, 1 H), 1.26 (s, 3 H), 1.04 – 1.15 (m, 2 H), 1.02 (s, 3 H), 0.87 (s, 3 H)。

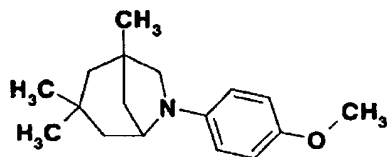
[0373] 実施例8(25):1, 3, 3-トリメチル-6-{4-[(3-フェニル-2-プロピニル)オキシ]ベンジル}-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC:Rf 0.50(ヘキサン:酢酸エチル=6:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.39 – 7.50 (m, 2 H), 7.23 – 7.36 (m, 5 H), 6.96 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 4.90 (s, 2 H), 3.74 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.62 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.01 – 3.11 (m, 1 H), 2.92 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 2.09 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 1.50 – 1.75 (m, 2 H), 1.38 – 1.48 (m, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 1.23 – 1.33 (m, 1 H), 1.03 – 1.17 (m, 2 H), 1.01 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H)。

[0374] 実施例9:6-(4-メトキシフェニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

[化41]



1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(157mg)、4-メトキシヨードベンゼン(100mg)、2-(2'-ジメチルアミノ)-ビフェニル-ジシクロヘキシルホスフィン(25mg)およびt-ブトキシナトリウム(115mg)の無水1, 4-ジオキサン(2mL)溶液に、ジベンジリデンアセトン-パラジウム(0)錯体(Pd₂(dba)₃, 39mg)を室温に加えた。反応液を80℃で3時間攪拌した。室温に冷却した後、酢酸エチルで希釈した。混合液を水と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(93mg)を得た。

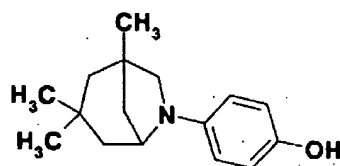
TLC:Rf 0.63(ヘキサン:酢酸エチル=20:1);

NMR (CDCl₃) : δ 6.82 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 6.39 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 3.96 – 4.04 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.94 – 3.11 (m, 2 H), 1.89 – 1.99 (m, 1 H), 1.71 – 1.81

(m, 1 H), 1.39 – 1.54 (m, 2 H), 1.30 – 1.39 (m, 1 H),
1.20 – 1.30 (m, 1 H), 1.12 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.
.79 (s, 3 H)。

[0375] 実施例10:4-(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)フェノ
ール

[化42]



実施例9で製造した化合物(73mg)の塩化メチレン(0.30mL)溶液に、三臭化ホ
ウ素の塩化メチレン溶液(1.0mol/L, 1.40mL)を0℃で加えた。反応液を0℃で
30分間攪拌した後、1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で中和した。混合液を塩化メ
チレンで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮した。得
られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)
で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(64mg)を得た。

TLC:Rf 0.32(ヘキサン:酢酸エチル=6:1);

NMR (DMSO- d_6 , 373 K) : δ 7.65 – 8.03 (m, 1 H), 6.51
– 6.72 (m, 2 H), 6.15 – 6.42 (m, 2 H), 3.84 – 4.04 (m
, 1 H), 2.78 – 3.15 (m, 2 H), 1.80 – 1.97 (m, 1 H), 1.
.62 – 1.77 (m, 1 H), 1.40 – 1.58 (m, 2 H), 1.31 – 1.4
4 (m, 1 H), 1.18 – 1.31 (m, 1 H), 1.10 (s, 3 H), 0.90
(s, 3 H), 0.76 (s, 3 H)。

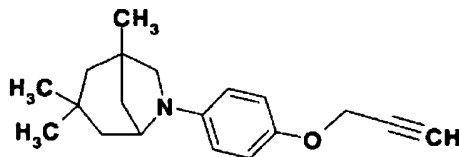
[0376] 実施例11(1)、11(2)

実施例4(47)で製造した化合物の代わりに実施例10で製造した化合物、ジエチル
アゾジカルボン酸の代わりに1, 1'-アゾビス(N, N-ジメチルホルムアミド)、および
プロパルギルアルコールまたはその代わりに3-ブチニルアルコールを用いて、実施
例8と同様の操作に付すことによって、以下の本発明化合物を得た。

実施例11(1):1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(2-プロピニルオキシ)フェニル]-6-ア

ザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

[化43]



TLC:Rf 0.40(ヘキサン:酢酸エチル=20:1);

NMR (CDCl₃) : δ 6.90 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 6.38 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 4.59 (d, J=2.4 Hz, 2 H), 3.96 – 4.03 (m, 1 H), 3.06 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 2.98 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 2.48 (t, J=2.4 Hz, 1 H), 1.88 – 1.98 (m, 1 H), 1.69 – 1.80 (m, 1 H), 1.48 – 1.58 (m, 1 H), 1.39 – 1.48 (m, 1 H), 1.30 – 1.37 (m, 1 H), 1.21 – 1.29 (m, 1 H), 1.12 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.79 (s, 3 H)。

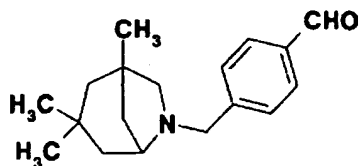
[0377] 実施例11(2):6-[4-(3-ブチニルオキシ)フェニル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

TLC:Rf 0.40(ヘキサン:酢酸エチル=20:1);

NMR (CDCl₃) : δ 6.83 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 6.37 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 4.02 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.97 – 4.02 (m, 1 H), 3.06 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 2.99 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 2.62 (td, J=7.1, 2.7 Hz, 2 H), 2.01 (t, J=2.7 Hz, 1 H), 1.89 – 1.98 (m, 1 H), 1.71 – 1.80 (m, 1 H), 1.48 – 1.59 (m, 1 H), 1.39 – 1.47 (m, 1 H), 1.30 – 1.37 (m, 1 H), 1.21 – 1.29 (m, 1 H), 1.12 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.78 (s, 3 H)。

[0378] 実施例12:4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンズアルデヒド

[化44]



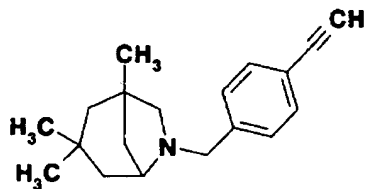
実施例7(168)で製造した化合物(2.18g)の無水テトラヒドロフラン(50 mL)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(1.01mol/L, 9.00mL)を -78°C で加え、2時間攪拌した。反応液に、 -78°C でメタノールを加え、室温で1時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物(1.78g)を得た。

TLC:Rf 0.30(ヘキサン:酢酸エチル=10:1);

NMR (CDCl_3) : δ 9.98 (s, 1 H), 7.82 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 3.87 (d, $J=14.5$ Hz, 1 H), 3.75 (d, $J=14.5$ Hz, 1 H), 3.01 – 3.08 (m, 1 H), 2.98 (dd, $J=9.7, 1.1$ Hz, 1 H), 2.10 (dd, $J=9.7, 1.7$ Hz, 1 H), 1.51 – 1.72 (m, 2 H), 1.40 – 1.49 (m, 1 H), 1.27 – 1.38 (m, 4 H), 1.06 – 1.19 (m, 2 H), 1.02 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H)。

[0379] 実施例13:6-(4-エチニルベンジル)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

[化45]



四臭化炭素(487mg)の塩化メチレン(3.0mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(773mg)を 0°C で加え、30分間攪拌した。反応液に、実施例12で製造した化合物(100mg)を 0°C で加え、1時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を

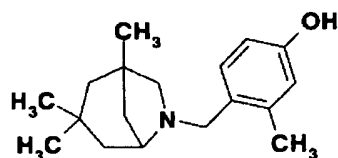
濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製した。得られた化合物(126mg)の無水テトラヒドロフラン溶液(0.60mL)にn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.58mol/L, 373mL)を-78℃で加え、1時間攪拌した。反応液に室温で水を加え、1mol/L塩酸で中和した。混合液を塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(32mg)を得た。

TLC:Rf 0.46(クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.42 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 3.78 (d, J=14.1 Hz, 1 H), 3.67 (d, J=14.1 Hz, 1 H), 2.98 – 3.09 (m, 2 H), 2.94 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 2.08 (dd, J=9.7, 1.7 Hz, 1 H), 1.49 – 1.68 (m, 2 H), 1.37 – 1.49 (m, 1 H), 1.25 – 1.38 (m, 4 H), 1.04 – 1.17 (m, 2 H), 1.01 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H)。

[0380] 実施例14:3-メチル-4-[(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール

[化46]



実施例4(120)で製造した化合物(500mg)の酢酸エチル(10mL)溶液に、パラジウム-炭素(5%, 含水晶, 75mg)をアルゴン雰囲気下で加えた。反応液を、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をセライト(商品名)ろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(121mg)を得た。

TLC:Rf 0.38(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.16 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.55 – 6.64

(m, 2 H), 3.66 (d, $J=13.0$ Hz, 1 H), 3.52 (d, $J=13.0$ Hz, 1 H), 3.03 – 3.11 (m, 1 H), 2.87 (dd, $J=9.7$, 1.1 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.10 (dd, $J=9.7$, 1.8 Hz, 1 H), 1.58 – 1.69 (m, 1 H), 1.46 – 1.55 (m, 1 H), 1.35 – 1.45 (m, 1 H), 1.26 – 1.33 (m, 1 H), 1.25 (s, 3 H), 1.04 – 1.23 (m, 2 H), 1.02 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H)。

[0381] [生物学的実施例]

一般式(I)で示される本発明化合物のCXCR3拮抗作用およびそれに基づくエフェクター細胞の機能阻害作用、または11 β -HSD1阻害作用は、例えば、以下の実験によって証明された。

全体の操作は、基本的な生物学的手法に基づき、常法となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および/または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示した。

[0382] 生物学的実施例1:ヒトTh1様分化細胞を用いたIP-10またはI-TACによる細胞遊走促進作用に対する効果

1-1:細胞調製

ヒト健康人ボランティアよりヘパリン加採血し、末梢血単核球(PBMC)を遠心管(リンフォプレップチューブ:Lympho prep tube(Nycomed Pharma))を用いた密度勾配遠心分離法により単離した。PBMCから、ヒトT細胞CD4サブセットカラムキット(Human T Cell CD4 Subset Column Kit)を用いたネガティブセレクション法によりヒトCD4陽性T細胞を単離した。この細胞を用いて以降の実験を行なった。

抗CD3抗体(2 μ g/mL)でプレコートした24穴プレートにヒトCD4陽性T細胞を3 $\times 10^6$ cells/2mL/wellの細胞密度で播種し、抗CD28抗体(1 μ g/mL)、IL-2(4ng/mL)、IL-12(5ng/mL)および抗IL-4抗体(1 μ g/mL)の存在下で37 $^{\circ}$ C、CO₂インキュベーターにて3日間培養した。ここで用いた抗ヒトCD3抗体でコートした24穴プレートは、37 $^{\circ}$ Cで2時間、抗ヒトCD3抗体であるOKT-3(2 μ g/mL)で

コートすることにより作成した。細胞を回収洗浄した後、10vol%ウシ胎児血清含有RPMI1640培地(10mmol/L HEPES/1vol%、Antibiotic-Antimycotic)に懸濁した。抗CD3抗体でコートしていないウェルに細胞を 3×10^6 cells/2mL/wellの細胞密度で移し、IL-2(1ng/mL)存在下で37°C、CO₂ インキュベーターにて5日間培養し、ヒトTh1様分化細胞を調製した。この一連の刺激は数回繰り返しても良い。

[0383] 1-2: In Vitro細胞遊走

トランスウェルの下室にIP-10またはI-TAC含有溶液(30nmol/L)を含む上記培地300 μ L、最終濃度の2倍濃度の被験薬溶液(DMSO終濃度0.3%)を含む上記培地300 μ Lの計600 μ Lを添加し、フィルターを装着した。コントロール群は、ケモカイン非含有溶液(DMSO終濃度0.3%)を含む上記培地300 μ Lを添加した。上室には調製したヒトTh1様分化細胞(1×10^6 cells/well) 50 μ Lと最終濃度の2倍濃度の被験薬溶液を含む上記培地50 μ Lの計100 μ Lを添加し、37°C、CO₂ インキュベーターにて90分静置した。反応後、上室の細胞液を吸引除去し20 μ mol/L エチレンジアミン四酢酸ナトリウム/リン酸緩衝生理食塩液を100 μ L添加して、4°Cで30分間反応させた。次に1000rpmで5分間遠心してフィルターの下面に接着していた細胞を下室に落した後、フィルターを取り外して下室液600 μ Lを別の容器に移してFACSort(商品名、ベクトン・ディッキンソン社製)を用いて解析を行い、細胞数をカウントした。化合物無添加群のカウント数からコントロール(ケモカイン非含有溶液)群を差し引いた値を100%とし、化合物の遊走阻害活性を評価した。

その結果、本発明化合物のうち、CXCR3拮抗作用を有する化合物は、30 μ Mで50%以上の阻害を示した。

[0384] 生物学の実施例2: ヒト11 β -HSD1阻害活性測定

2-1: ヒト11 β -HSD1組換え酵素の調製

ヒト11 β -HSD1組換え酵素の調製は、Elizabeth A. Walkerらの方法に準じて、適宜改良して行なった(THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Vol. 276, No. 24, p21343-21350, 2001)。

2-1-1: ヒト11 β -HSD1 cDNA断片および発現ベクターの調製

GeneBank accession code:NM_005525に基づいて設計した合成プライマー(pET21 5'およびpET21CD 3':上記文献 表1)を用いて、ヒト肝臓cDNAライブラリーからPCR法により、ヒト11 β -HSD1 cDNA断片(N末端から23個のアミノ酸を欠失させ、メチオニン、セリンおよびアラニンの3アミノ酸を付加)を増幅した。増幅したcDNA断片の遺伝子配列をサンガー法により確認後、大腸菌用発現ベクターに連結し、組換え蛋白質発現用大腸菌BL21(DE3)に形質転換した。

[0385] 2-1-2:ヒト11 β -HSD1組換え酵素の調製

形質転換した大腸菌をLB培地(カルベニシリン50 μ g/mLを含有)を用いて、37℃で振とう培養後(600nmでの吸光度が0.5になるまで)、IPTG(isopropyl- β -D-thiogalactopyranoside)を1mMになるように添加し、15℃で16時間振とう培養した。培養液から大腸菌を回収し、可溶化緩衝液を用いて可溶性蛋白画分を調製し、組換え酵素とした。

[0386] 2-2:ヒト11 β -HSD1阻害活性測定

2-2-1:ヒト11 β -HSD1組換え酵素を用いた11 β -HSD1阻害活性測定

上記方法で調製したヒト11 β -HSD1組換え酵素を酵素源とし、補酵素NADPHに依存したコルチゾンからコルチゾールへの変換量を酵素免疫測定法にて測定した。

96穴プレートに100 μ M コルチゾン(DMSO濃度1%;20 μ L/ウェル)、本発明化合物(DMSO濃度1%;20 μ L/ウェル)および上記方法で調製したヒト11 β -HSD1組換え酵素(20 μ g protein;140 μ L/ウェル)を加え、37℃で5分間インキュベートした。次に、蒸留水で希釈し調製した5mM NADPH(20 μ L/ウェル)を加え、37℃で40分間インキュベートした。100 μ mol/L カルベノキシロン含有アセトニトリル(50 μ L/ウェル)を加え、コルチゾール酵素免疫測定法キット(Cortisol EIA kit(R&D))を用いて、コルチゾールを定量した。コルチゾールの定量はコルチゾール酵素免疫測定法キットの添付文書に準じた方法で行なった。得られた測定値を用いて、添付文書に準じて検量線を作成し、本発明化合物を添加したときのコルチゾール量から、本発明化合物の11 β -HSD1阻害率を算出した。

[0387] 上記方法に従って、本発明化合物の11 β -HSD1阻害活性を測定したところ、例

えば、実施例1(2)で製造した化合物の 11β -HSD1に対する IC_{50} 値は29nMであった。

2-2-2:ヒト腎ミクロソームを用いた 11β -HSD2阻害活性測定

ヒト腎ミクロソームを酵素源として補酵素NAD依存的なコルチゾールからコルチゾンへの変換量を液体クロマトグラフィー/マススペクトロメトリー/マススペクトロメトリー(LC/MS/MS)法にて測定した。

- [0388] ヒト腎ミクロソーム(KAC;20mg protein/mL)0.1mLに100mM Tris-HCl 緩衝溶液(pH7.4)9.9mLを加え、酵素溶液を調製した。96穴プレートに、本発明化合物(DMSO濃度10%;20 μ L/ウェル)、酵素溶液(100 μ L/ウェル)および蒸留水(40 μ L/ウェル)を加え、37℃で5分間インキュベートした。次に、蒸留水で希釈し調製した10mM NAD(20 μ L/ウェル)および1 μ M コルチゾール(DMSO濃度1%;20 μ L/ウェル)を加え、37℃で60分間インキュベートした。次に100 μ mol/L カルベノキシロン含有アセトニトリル(50 μ L/ウェル)を加え、LC/MS/MSによって、コルチゾンを定量した。LC/MS/MSの条件は以下の通りである。

[0389] <HPLC条件>

使用機器:API3000LC/MS/MS

カラム:YMC Pack CN、4.6x150mm

流速:1mL/min

溶媒:A液:水

B液:アセトニトリル

カラム温度:20℃

Time(min) A液 B液

0 80 20

5.0 40 60

5.1 60 20

[0390] <MS条件>

イオン化法は大気圧化学イオン化(APCI)法を用いた。また、検出法は多重反応モニタリング(MRM)法を用いた。その際の一次イオン化を m/z 361、二次イオン化

を m/z 163とした。ここで得られた二次イオン量の面積値で検量線を作成し、サンプル中のコルチゾン濃度を定量した。このコルチゾン濃度から本発明化合物の 11β -HSD2阻害率を算出した。また、上記の検出条件を、一次イオン化を m/z 363、二次イオン化を m/z 121とすれば同様の方法でコルチゾールの検出も可能であるため、 11β -HSD1の阻害活性を測定する場合にも応用可能である。

2-2-1および2-2-2記載の方法で算出した 11β -HSD1および 11β -HSD2の阻害率より、本発明化合物の 11β -HSD1に対する選択性を測定することができる。

[0391] 製剤例]

製剤例1:

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

[表2]

・ 1, 3, 3-トリメチル-6-(4-ニトロベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン		100 g
・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)		20.0 g
・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)		10.0 g
・ 微結晶セルロース		870 g

[0392] 製剤例2:

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5mlずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル1万本を得た。

[表3]

・ 1, 3, 3-トリメチル-6-(4-ニトロベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン		200 g
・ マンニトール		2 kg
・ 蒸留水		50 L

産業上の利用可能性

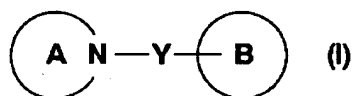
[0393] 一般式(I)で示される本発明化合物は、CXCR3拮抗作用または 11β -HSD1阻

害作用を有することから、CXCR3が関与する疾患、すなわちCXCR3介在性疾患またはコルチゾール産生に起因する疾患の予防および／または治療剤として有用である。そのため、本発明化合物は、医薬品として利用可能である。

請求の範囲

[1] 一般式(I)

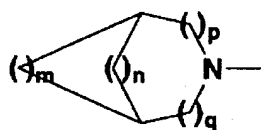
[化1]



(式中、環Aはさらに窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい複素ビシクロ環または複素トリシクロ環を、環Bはさらに置換基を有していてもよい環状基を、Yは結合手または主鎖の原子数1-4のスペーサーを表わす。)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

[2] 環Aが、置換基を有していてもよい

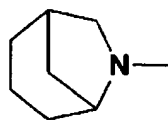
[化2]



(式中、mおよびnはそれぞれ独立して1-6の整数を、pおよびqはそれぞれ独立して0または1-6の整数を表わす。ただし、pとqの和は6以下である。)である請求の範囲第1項記載の化合物。

[3] 環Aが、置換基を有していてもよい

[化3]



である請求の範囲第1項記載の化合物。

[4] 環Bが環状炭化水素である請求の範囲第1項記載の化合物。

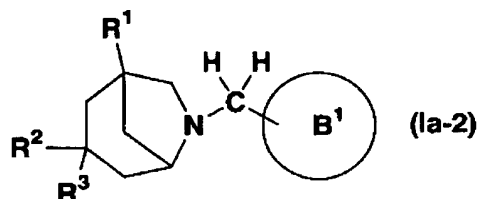
[5] Yが水素結合受容基を含む主鎖の原子数1-4のスペーサーである請求の範囲第1項記載の化合物。

[6] Yが-CO-である請求の範囲第1項記載の化合物。

[7] Yがメチレン基である請求の範囲第1項記載の化合物。

[8] 一般式 (Ia-2)

[化4]

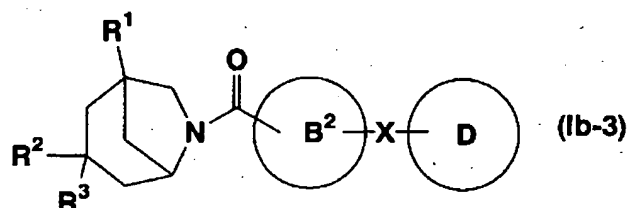


(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子またはC1-8アルキル基を、環 B^1 はさらに置換基を有していてもよい環状炭化水素を表わす。ただし、6-(3, 5-ジメトキシベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、6-(2, 6-ジフルオロベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、6-(4-クロロベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、2-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェニル}-5, 6-ジヒドロイミダゾ[4, 5, 1-jk][1, 4]ベンゾジアゼピン-7(4H)-オン、1, 3, 3-トリメチル-6-(3-ニトロベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、6-ベンジル-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン 塩酸塩、2-ヨード-6-メトキシ-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]フェノール、1, 3, 3-トリメチル-6-(3-フェノキシベンジル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、1-[(1R, 5S)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル]メチル}-2-ナフトール、6-(5-ブromo-2, 4-ジメトキシベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、6-(4-メトキシ-2, 5-ジメチルベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、6-(4-メトキシ-3-メチルベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、6-[(2-メトキシ-1-ナフチル)メチル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、6-ベンジル-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、6-[2-(アリルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、1, 3, 3-トリメチル-6-(4-ニトロベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、4-[4-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-6-エチル-2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゼン

-1, 3-ジオール、1-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]-2-ナフトール、6-(5-プロモ-2-メトキシベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、メチル 4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)メチル]ベンゾエートおよび6-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンジル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタンを除く。)で示される請求の範囲第3項記載の化合物。

[9] 一般式(Ib-3)

[14.5]



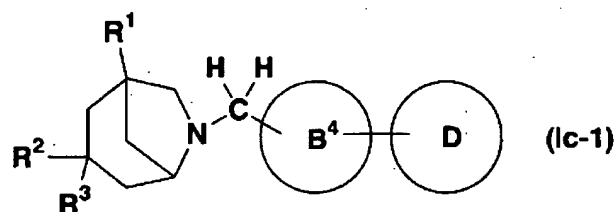
(式中、環B²はさらに置換基を有していてもよい環状炭化水素を表わし、Xは結合手、-CR¹⁰¹R¹⁰²-、-O-、-CO-、-NR¹⁰¹-、-CONR¹⁰¹-、-NR¹⁰¹CO-、-NR¹⁰¹C(O)NR¹⁰²-、-NR¹⁰¹C(O)O-、-NR¹⁰¹SO₂-、-SO₂NR¹⁰¹-、-S-、-SO-または-SO₂-を表わし、環Dは置換されていてもよい環状基を表わし、R¹⁰¹およびR¹⁰²はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、その他の記号は請求の範囲第8項と同じ意味を表わす。ただし、1, 3, 3-トリメチル-6-[4-メチル-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンゾイル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、N-(2, 4-ジメチルフエニル)-3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]ベンゼンスルホンアミド、N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}-2-フラミド、N-(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]ベンゼンスルホンアミド、2, 4-ジクロロ-N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンズアミド、N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}チオフエン-2-スルホンアミド、4-(デシルオキシ)-N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-

ル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンズアミド、2-クロロ-4, 5-ジフルオロ-N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンズアミド、1, 3, 3-トリメチル-6-(4-フェノキシベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、1-{4-[(2, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ピロリジン-2, 5-ジオン、4-クロロ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]ベンゼンスルホンアミド、6-[4-フルオロ-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)ベンゾイル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、2-クロロ-5-ニトロ-N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド、4-フルオロ-N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド、2, 4-ジクロロ-N-{2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンズアミド、2-メチル-1-({3-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}スルホニル)インドリン、2-{4-[(2, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン、4-ブromo-N-{2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド、1, 3, 3-トリメチル-6-(3-ニトロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、N-{2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}-2-フラミド、N-フェニル-4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]ベンゼンスルホンアミド、1, 3, 3-トリメチル-6-(3-ニトロ-4-ピペリジン-1-イルベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(モルホリン-4-イルスルホニル)ベンゾイル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、N-{4-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}-1, 2-ジヒドロアセナフチレン-5-カルボキサミド、4-メチル-N-{2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-イル)カルボニル]フェニル}ベンズアミド、1, 2, 2-トリメチル-6-[4-メチル

−3−(ピペリジン−1−イルスルホニル)ベンゾイル]−6−アザビシクロ[3.2.1]オクタン、4−クロロ−N−{2−[(1,3,3−トリメチル−6−アザビシクロ[3.2.1]オクタ−6−イル)カルボニル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド、N−{4−[(ジフルオロメチル)チオ]フェニル}−2−[(1,3,3−トリメチル−6−アザビシクロ[3.2.1]オクタ−6−イル)カルボニル]アニリンおよびN−(4−メチルフェニル)−3−[(1,3,3−トリメチル−6−アザビシクロ[3.2.1]オクタ−6−イル)カルボニル]ベンゼンスルホンアミドを除く。)で示される請求の範囲第3項記載の化合物。

[10] 一般式(Ic-1)

[化6]



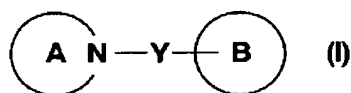
(式中、環B⁴はさらに置換基を有していてもよいフランまたはチオフエン環を表わし、その他の記号は請求の範囲第8項および第9項と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲第3項記載の化合物。

- [11] (1) 4−[(1,3,3−トリメチル−6−アザビシクロ[3.2.1]オクタ−6−イル)メチル]ベンゾニトリル、(2) 6−[4−(アリルオキシ)ベンジル]−1,3,3−トリメチル−6−アザビシクロ[3.2.1]オクタン、(3) 6−[(6−メトキシ−2−ナフチル)メチル]−1,3,3−トリメチル−6−アザビシクロ[3.2.1]オクタン、(4) 6−[2,4−ビス(2−プロピニルオキシ)ベンジル]−1,3,3−トリメチル−6−アザビシクロ[3.2.1]オクタン、(5) 1,3,3−トリメチル−6−[4−(2−プロピニルオキシ)ベンジル]−6−アザビシクロ[3.2.1]オクタン、(6) 6−[3−フルオロ−4−(2−プロピニルオキシ)ベンジル]−1,3,3−トリメチル−6−アザビシクロ[3.2.1]オクタン、(7) 6−[3−クロロ−4−(2−プロピニルオキシ)ベンジル]−1,3,3−トリメチル−6−アザビシクロ[3.2.1]オクタン、(8) 1,3,3−トリメチル−6−[3−ニトロ−4−(2−プロピニルオキシ)ベンジル]−6−アザビシクロ[3.2.1]オクタン、(9) 1,3,3−トリメチル−6−[4−(2−ペンチニルオキシ)ベンジル]−6−アザビシクロ[3.2.1]オクタン、(10) 6−[4−(3−ブチニルオキシ)ベンジル]−1,3,3−トリメチル

-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(11)1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(3-ペンチニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(12)1, 3, 3-トリメチル-6-[4-(4-ペンチニルオキシ)ベンジル]-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(13)5-(2-プロピニルオキシ)-2-[(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-イル)メチル]フェノール、(14)6-[2-メトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(15)6-[2-クロロ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(16)6-[2-エトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(17)6-[2-ブトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンジル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(18)6-(4-tert-ブチルベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(19)6-(シクロヘキシルカルボニル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(20)1, 3, 3-トリメチル-6-(2-ナフトイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(21)6-[4-(ヘキシルオキシ)ベンゾイル]-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(22)6-(4-ブチルベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(23)6-(4-ブトキシベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、(24)1, 3, 3-トリメチル-6-(4-プロピルベンゾイル)-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、および(25)6-(4-エトキシベンゾイル)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタンからなる群から選ばれる請求の範囲第1項記載の化合物。

[12] 一般式(I)

[化7]

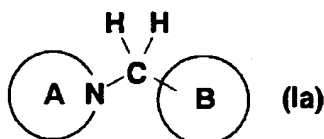


(式中、すべての記号は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

[13] ケモカイン受容体拮抗剤である請求の範囲第12項記載の医薬組成物。

[14] ケモカイン受容体がCXCR3である請求の範囲第13項記載の医薬組成物。

- [15] CXCR3介在性疾患の予防および／または治療剤である請求の範囲第14項記載の医薬組成物。
- [16] 炎症・アレルギー性疾患の予防および／または治療剤である請求の範囲第15項記載の医薬組成物。
- [17] 自己免疫疾患の予防および／または治療剤である請求の範囲第16項記載の医薬組成物。
- [18] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと非ステロイド系抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、ステロイド薬、免疫抑制薬、消炎酵素薬、軟骨保護薬、T細胞活性抑制薬、TNF α 阻害薬、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、IL-1阻害薬、IL-6阻害薬、インターフェロン γ 作動薬、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬およびケモカイン受容体拮抗薬から選択される1種以上とを組み合わせるなる医薬。
- [19] 一般式(Ia)
- [化8]

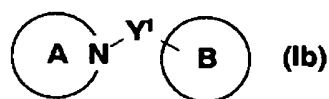


- (式中、すべての記号は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる請求の範囲第14項記載の医薬組成物。
- [20] 11 β -HSD1阻害剤である請求の範囲第12項記載の医薬組成物。
- [21] コルチゾール産生に起因する疾患の予防および／または治療剤である請求の範囲第20項記載の医薬組成物。
- [22] 糖尿病および／または糖尿病合併症の予防および／または治療剤である請求の範囲第20項記載の医薬組成物。
- [23] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグとスルフォニル尿素系血糖降下薬、ビグアナイド系製剤、 α

ーグルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、DPP4阻害薬、GLP-1受容体作動薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬、PPARアゴニスト、フィブレート系薬剤および糖尿病合併症治療薬から選択される1種以上とを組み合わせるてなる医薬。

[24] 一般式 (Ib)

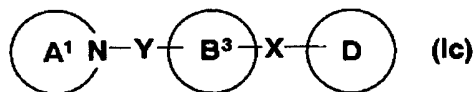
[化9]



(式中、 Y^1 は—CO—を含有する主鎖の原子数1-4のスペーサーを表わし、その他の記号は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる請求の範囲第20項記載の医薬組成物。

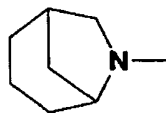
[25] 一般式 (Ic)

[化10]



(式中、環 A^1 はさらに置換基を有していてもよい

[化11]



を表わし、環 B^3 はさらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、その他の記号は請求の範囲第1項および第9項と同じ記号を表わす。)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる請求の範囲第20項記載の医薬組成物。

[26] 請求の範囲第1項記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動

物におけるCXCR3を拮抗する方法。

- [27] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるCXCR3介在性疾患の予防および／または治療方法。
- [28] CXCR3拮抗剤を製造するための、請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの使用。
- [29] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における11 β -HSD1を阻害する方法。
- [30] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるコルチゾール産生に起因する疾患の予防および／または治療方法。
- [31] 11 β -HSD1阻害剤を製造するための、請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014864

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D487/08, A61K31/55, 45/00, A61P37/08, 13/12, 1/16, 1/18, 19/02, 11/02, 27/02, 1/04, 9/10, 7/00, 11/06, 17/00, 37/06, 31/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D487/08, A61K31/55, 45/00, A61P37/08, 13/12, 1/16, 1/18, 19/02, 11/02, 27/02, 1/04, 9/10, 7/00, 11/06, 17/00, 37/06, 31/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	WO 2003/37271 A2 (Millenium Pharmaceuticals, Inc., USA), 08 May, 2003 (08.05.03), (Family: none)	1-5, 7, 8, 12-19, 28
X, Y	WO 2002/72549 A1 (Millenium Pharmaceuticals, Inc., USA), 19 September, 2002 (19.09.02), & EP 1377549 A1	1-3, 5, 12-18, 28
X, Y	WO 2003/15769 A1 (Aventis Pharma Deutschland GmbH., Germany), 27 February, 2003 (27.02.03), & EP 1418906 A1	1-4, 12, 22, 23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 November, 2004 (05.11.04)

Date of mailing of the international search report
22 November, 2004 (22.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014864

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	WO 02/04418 A2 (American Home Products Corp.), 17 January, 2002 (17.01.02), & US 2002-028805 A1	1-5,12
X,Y	WO 02/03986 A2 (American Home Products Corp.), 17 January, 2002 (17.01.02), & US 2002-016318 A1	1-5,12
X,Y	WO 01/16136 A2 (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.), 08 March, 2001 (08.03.01), & EP 1208104 A2	1-5,7,8,12
X,Y	WO 95/04052 A1 (SANOFI, Fr), 09 February, 1995 (09.02.95), & EP 711290 A1	1-5,12
X,Y	WO 94/08964 A1 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 28 April, 1994 (28.04.94), & JP 06-211787 A	1-5,12
X,Y	JP 59-157060 A (Bayer AG.), 06 September, 1984 (06.09.84), & EP 119446 A2	1-6,9,12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014864

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 26, 27, 29, 30
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 26, 27, 29 and 30 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D487/08, A61K31/55, 45/00, A61P37/08, 13/12, 1/16, 1/18, 19/02, 11/02, 27/02, 1/04, 9/10, 7/00, 11/06, 17/00, 37/06, 31/06		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D487/08, A61K31/55, 45/00, A61P37/08, 13/12, 1/16, 1/18, 19/02, 11/02, 27/02, 1/04, 9/10, 7/00, 11/06, 17/00, 37/06, 31/06		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN)、REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X, Y	WO 2003/37271 A2 (Millenium Pharmaceuticals, Inc., USA) 2003.05.08 (ファミリーなし)	1-5, 7, 8, 12-19, 28
X, Y	WO 2002/72549 A1 (Millenium Pharmaceuticals, Inc., USA) 2002.09.19 & EP 1377549 A1	1-3, 5, 12-18, 28
X, Y	WO 2003/15769 A1 (Aventis Pharma Deutschland G.m.b.H., Germany) 2003.02.27 & EP 1418906 A1	1-4, 12, 22, 23
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 05.11.2004	国際調査報告の発送日 22.11.2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 渡辺 仁	4 P 8 2 1 3
電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X, Y	WO 02/04418 A2 (American Home Products Corporation) 2002. 01. 17 & US 2002-028805 A1	1-5, 12
X, Y	WO 02/03986 A2 (American Home Products Corporation) 2002. 01. 17 & US 2002-016318 A1	1-5, 12
X, Y	WO 01/16136 A2 (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 2001. 03. 08 & EP 1208104 A2	1-5, 7, 8, 12
X, Y	WO 95/04052 A1 (SANOFI, Fr) 1995. 02. 09 & EP 711290 A1	1-5, 12
X, Y	WO 94/08964 A1 (旭化成工業株式会社) 1994. 04. 28 & JP 06-21178 7 A	1-5, 12
X, Y	JP 59-157060 A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 1984. 09. 06 & EP 119446 A2	1-6, 9, 12

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 26、27、29、30 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 26、27、29、30 は、ヒトの身体の治療による処置方法に係るものであり、この国際調査機関が調査することを要しない対象である。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

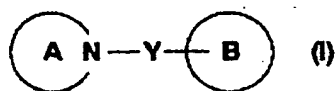
Claims Only Translation:
WO 2005/035534

PCT/JP2004/014864

CLAIMS

- [1] Compounds represented by general formula (I)

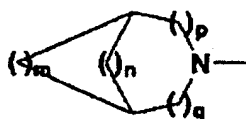
[Chemical Formula 1]



(wherein, the ring A indicates a heterocyclic bicyclo ring or heterocyclic tricyclo ring that may also contain nitrogen atoms, oxygen atoms and sulfur atoms and that may have substituted groups, the ring B indicates a cyclic group that may have substituted groups and Y indicates a bond connection or a main chain spacer of 1 to 4 carbon atoms), a salt thereof, a solvate or a prodrug.

- [2] Compounds as described in Claim 1 in which ring A may have the substituted group

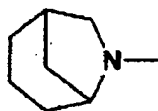
[Chemical Formula 2]



(wherein, m and n are, respectively, independent integers of 1 to 6 and p and q are, respectively, independent integers of 1 to 6; provided that the sum of p and 1 is 6 or less).

- [3] Compounds as described in Claim 1 in which ring A may have the substituted group

[Chemical Formula 3]

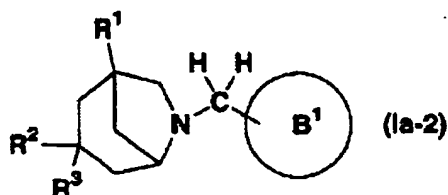


- [4] Compounds as described in Claim 1 in which ring B is a cyclic hydrocarbon.
- [5] Compounds as described in Claim 1 in which Y is a main chain spacer of 1 to 4 carbon atoms that contains a hydrogen bond receptor group.
- [6] Compounds as described in Claim 1 in which Y is $-\text{CO}-$.
- [7] Compounds as described in Claim 1 in which Y is a methylene group.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- [8] Compounds as described in Claim 3 as represented by general formula (Ia-2)

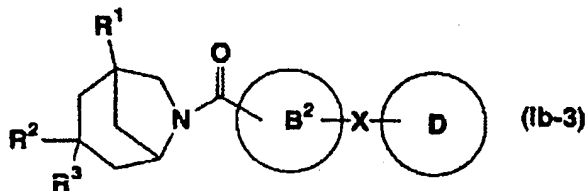
[Chemical Formula 4]



[wherein, R¹, R² and R³, respectively, are independent and indicate hydrogen atoms or C₁₋₈ alkyl groups and ring B¹ indicates a cyclic hydrocarbon that may have substituted groups; provided that 6-(3,5-dimethoxybenzyl)-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, 6-(2,6-difluorobenzyl)-1,2,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, 6-(4-chlorobenzyl)-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, 2-{4-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)methyl]phenyl}-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzazepin-7(4H)-one, 1,3,3-trimethyl-6-(3-nitrobenzyl)-6-azebicyclo[3.2.1] octane, 6-benzyl-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane hydrochloride, 2-iodo-6-methoxy-4-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)methyl] phenol, 1,3,3-trimethyl-6-(3-phenoxybenzyl)-6-azebicyclo[3.2.1] octane, 1-{(1R, 5S)-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)methyl}-2-naphthol, 6-(5-bromo-2,4-dimethoxybenzyl)-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, 6-(4-methoxy-2,5-dimethylbenzyl)-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, 6-(4-methoxy-3-methylbenzyl)-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, 6-[(2-methoxy-1-naphthyl)methyl]-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, 6-benzyl-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, 6-[2-(allyloxy)benzyl]-1,3,3-trimethyl-azebicyclo[3.2.1] octane, 1,3,3-trimethyl-6-(4-nitrobenzoyl)-6-azebicyclo[3.2.1] octane, 4-[4-(1,3-benzothiazol-2-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-6-ethyl-2-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)methyl]benzene-1,3,diol, 1-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)methyl]-2-naphthol, 6-(5-bromo-2-methoxybenzyl)-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, methyl 4-[1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)methyl] benzoate and 6-(4,5-dimethoxy-2-nitrobenzyl)-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane are excepted.

- [9] Compounds as described in Claim 3 as represented by general formula (Ib-3)

[Chemical Formula 5]



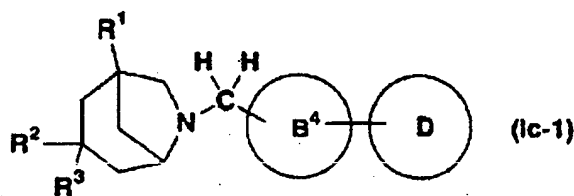
[wherein, the ring B² indicates a cyclic hydrocarbon, which may have substituted groups, X indicates a bond connection, -CR¹⁰¹R¹⁰²-, -O-, -CO-, -NR¹⁰¹-, -CONR¹⁰¹-, -NR¹⁰¹CO-, NR¹⁰¹C(O)NR¹⁰²-, -NR¹⁰¹C(O)O-, -NR¹⁰¹SO₂-, -SO₂NR¹⁰¹-, -S-, -SO- or -SO₂-, the ring D indicates a cyclic group that may be substituted, R¹⁰¹ and R¹⁰², respectively and independently,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

indicate hydrogen atoms or hydrocarbon groups that may be substituted and the other symbols have the same significances as in Claim 8; provided that 1,3,3-trimethyl-6-[4-methyl-3-(piperidin-1-ylsulfonyl)benzoyl]-6-azebicyclo[3.2.1] octane, N-(2,4-dimethylphenyl)-3-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl] benzene sulfonamide, N-{4-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl]phenyl}-2-furamide, N-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-bicyclo-1H-pyrazol-4-yl)-3-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl] benzene sulfonamide, 2,4-dichloro-{4-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl]phenyl} benzamide, N-{4-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl]phenyl} thiophene-2-sulfonamide, 4-(decyloxy)-N-{4-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl]phenyl} benzamide, 2-chloro-4,5-difluoro-N-{4-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl]phenyl} benzamide, 1,3,3-trimethyl-6-(4-phenoxybenzoyl)-6-azebicyclo[3.2.1] octane, 1-{4-[(2,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl]phenyl}pyridine-2,5-dione, 4-chloro-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl] benzene sulfonamide, 6-[4-fluoro-3-(morpholin-4-ylsulfonyl)benzoyl]-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, 2-chloro-5-nitro-N-{4-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl]phenyl} benzene sulfonamide, 4-fluoro-N-{4-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl]phenyl} benzene sulfonamide, 2,4-dichloro-N-{2-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl]phenyl} benzamide, 2-methyl-1-({3-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl]phenyl)sulfonyl) indoline, 2-{4-[(2,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl]phenyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione, 4-bromo-N-2-{2-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl]phenyl} benzene sulfonamide, 1,3,3-trimethyl-6-(3-nitro-4-pyrrolidin-1-ylbenzoyl)-6-azebicyclo[3.2.1] octane, N-{2-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl]phenyl}-2-furamide, N-phenyl-4-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl] benzene sulfonamide, 1,3,3-trimethyl-6-(3-nitro-4-piperidin-1-ylbenzoyl)-6-azebicyclo[3.2.1] octane, 1,3,3-trimethyl-6-[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)benzoyl]-6-azebicyclo[3.2.1] octane, N-{4-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl]phenyl}-1,2-dihydroacenaphthylene-5-carboxamide, 4-methyl-N-{2-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl]phenyl} benzamide, 1,2,2-trimethyl-6-[4-methyl-3-(piperidin-1-ylsulfonyl)benzoyl]-6-azebicyclo[3.2.1] octane, 4-chloro-N-{2-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl]phenyl} benzene sulfonamide, N-{4-(difluoromethyl)thio}phenyl}-2-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl] aniline and N-(4-methylphenyl)-3-[1,2,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)carbonyl] benzene sulfonamide are excluded.

[10] Compounds as described in Claim 3 that are represented by general formula (1c-1)

[Chemical Formula 6]



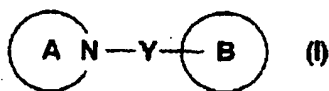
THIS PAGE BLANK (USPTO)

(wherein, the ring B⁴ indicates a furan or thiophene ring that may also have substituted groups, and the other symbols have the same significances as described in Claims 8 and 9).

- [11] Compounds as described in Claim 1 that are selected from a group comprised of (1) 4-[1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)methyl] benzonitrile, (2) 6-[4-(allyloxy)benzyl]-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (3) 6-[(6-methoxy-2-naphthyl)methyl]-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (4) 6-[2,4-bis(2-propynyloxy)benzyl]-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (5) 1,3,3-trimethyl-6-[4-(2-propynyloxy)benzyl]-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (6) 6-[3-fluoro-4-(2-propynyl)benzyl]-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (7) 6-[3-chloro-4-(2-propynyloxy)benzyl]-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (8) 1,3,3-trimethyl-6-[3-nitro-4-(2-propynyloxy)benzyl]-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (9) 1,3,3-trimethyl-6-[4-(2-pentynaloxy)benzyl]-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (10) 6-[4-(3-butynyloxy)benzyl]-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (11) 1,3,3-trimethyl-6-[4-(3-pentynyloxy)benzyl]-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (12) 1,3,3-trimethyl-6-[4-(4-pentynyloxy)benzyl]-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (13) 5-(2-propynyloxy)-2-[(1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1]octa-6-yl)methyl] phenol, (14) 6-[2-methoxy-4-(2-propynyloxy)benzyl]-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (15) 6-[2-chloro-4-(2-propynyloxy)benzyl]-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (16) 6-[2-ethoxy-4-(2-propynyloxy)benzyl]-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (17) 6-[2-butoxy-4-(2-propynyloxy)benzyl]-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (18) 6-(4-tert-butylbenzoyl)-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (19) 6-(cyclohexylcarbonyl)-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (20) 1,3,3-trimethyl-6-(2-naphthyl)-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (21) 6-[4-(hexyloxy)benzoyl]-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (22) 6-(4-butylbenzoyl)-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, 6-(4-butoxybenzoyl)-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane, (24) 1,3,3-trimethyl-6-(4-propylbenzoyl)-6-azebicyclo[3.2.1] octane and (25) 6-(4-ethoxybenzoyl)-1,3,3-trimethyl-6-azebicyclo[3.2.1] octane.

- [12] Medicinal drug compositions that contain the compounds indicated by general formula (I)

[Chemical Formula 7]



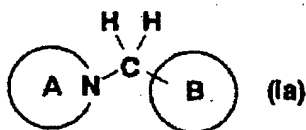
salts, solvates or prodrugs thereof.

- [13] Medicinal drug compositions as described in Claim 12 which are chemokine receptor antagonists.
- [14] Medicinal drug compositions as described in Claim 13 in which the chemokine receptor is CXCR3.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- [15] Medicinal drug compositions as described in Claim 14 which are preventive and/or therapeutic agents of CXCR3 mediated diseases.
- [16] Medicinal drug compositions as described in Claim 15 which are preventive and/or therapeutic agents of inflammatory and allergic diseases.
- [17] Medicinal drug compositions as described in Claim 16 which are preventive and/or therapeutic agents of autoimmune diseases.
- [18] Medicinal drugs in which are combined one of more of compounds represented by general formula (I) described in Claim 1, salts, solvate or prodrugs thereof and nonsteroidal antiinflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, steroidal drugs, immunosuppressant drugs, antiinflammatory enzyme drugs, cartilage protecting drugs, T cell activity inhibiting drugs, TNF α inhibiting drugs, prostaglandin synthesizing enzyme inhibiting drugs, IL-1 inhibiting drugs, interferon γ acting drug, prostaglandins, phosphodiesterase inhibiting drugs, metalloproteinase inhibiting drugs and chemokine receptor inhibiting drugs.
- [19] Medicinal drug compositions as described in Claim 4 that contain compounds represented by general formula (Ia)

[Chemical Formula 8]



(wherein all of the symbols have the same significances as in Claim 1), salts, solvates or prodrugs thereof.

- [20] A medicinal drug composition as described in Claim 12 which is a 11 β -HSD1 inhibitor.
- [21] A medicinal drug composition as described in Claim 20 which is a preventive and/or therapeutic agent of diseases attributable to cortisol production.
- [22] A medicinal drug composition as described in Claim 20 which is a preventive and/or therapeutic agent of diabetes mellitus and/or complicating conditions of diabetes mellitus.
- [23] Medicinal drugs in which are combined one or more selected from compounds represented by general formula (I) described in Claim 1, salts, solvate or prodrugs thereof and sulfonyl urea blood sugar lowering drugs, biguanoid preparations, α glucosidase inhibiting drugs, rapidly acting insulin secretion promoters, insulin preparations, DPP4 inhibiting drugs, GLP-1 receptor acting drugs, β 3 adrenaline receptor acting drugs, PPAR agonists, fibrate preparations and drugs for treating complicating conditions of diabetes mellitus.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- [24] Medicinal drug composition as described in Claim 20 which contain compounds represented by general formula (Ib)

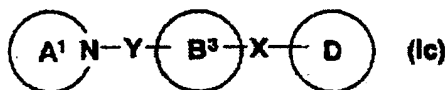
[Chemical Formula 9]



(wherein, Y¹ indicates a main chain spacer of 1 to 4 atoms that contains -CO- and the other symbols have the same significances as in Claim 1), salts, solvates or prodrugs thereof.

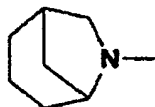
- [25] Medicinal drug composition as described in Claim 20 which contain compounds represented by general formula (Ic)

[Chemical Formula 10]



(wherein, the ring A¹ indicates

[Chemical Formula 11]



which may have substituted groups, ring B³ indicates a cyclic group which may also have substituted groups and the other symbols have the same significances as in Claims 1 and 9), salts, solvates or prodrugs thereof.

- [26] A method for antagonizing CXCR3 in mammals characterized in that effective quantities of compounds represented by general formula (I) in Claim 1, salts, solvates or prodrugs thereof are administered to mammals.
- [27] A preventive and/or therapeutic method for CXCR3 mediated diseases in mammals characterized in that effective quantities of compounds represented by general formula (I) in Claim 1, salts, solvates or prodrugs thereof are administered to mammals.
- [28] Use of compounds represented by general formula (I) in Claim 1, salts, solvates or prodrugs thereof for manufacturing CXCR3 antagonists.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- [29] A method of inhibiting 11 β -HSD1 in mammals characterized in that effective quantities of compounds represented by general formula (I) in Claim 1, salts, solvates or prodrugs thereof are administered to mammals.
- [30] A preventive and/or therapeutic method for diseases attributable to cortisol production in mammals characterized in that effective quantities of compounds represented by general formula (I) in Claim 1, salts, solvates or prodrugs thereof are administered to mammals.
- [31] Use of compounds represented by general formula (I) in Claim 1, salts, solvates or prodrugs thereof for manufacturing 11 β -HSD1 inhibitors.

THIS PAGE BLANK (USPTO)